

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Odontología Conservadora



**LESIONES ODONTOGÉNICAS EPITELIALES:
HISTOGÉNESIS, INMUNOHISTOQUÍMICA E
INTERRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR Jaime Bascones Ilundain**

Bajo la dirección del Doctor:
Felipe Llanes Menéndez
Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2143-5

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR Manuel Pujadas Cordero**

Bajo la dirección del Doctor:
Millán Millán Muñoz
Madrid, 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA

**LESIONES ODONTOGÉNICAS EPITELIALES:
HISTOGÉNESIS, INMUNOHISTOQUÍMICA E
INTERRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.**

TESIS DOCTORAL

JAIME BASCONES ILUNDAIN

2003

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA

**LESIONES ODONTOGÉNICAS EPITELIALES:
HISTOGÉNESIS, INMUNOHISTOQUÍMICA E
INTERRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.**

TESIS DOCTORAL

D. Jaime Bascones Ilundain

Director: Dr. D. Felipe Llanes Menéndez

MADRID, 2003

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
1.-INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.-La odontogénesis y los restos epiteliales odontogénicos.....	3
1.1.1.-Etapas de la odontogénesis.....	4
1.1.2.-Formación de los tejidos duros.....	7
1.1.3.-Formación de la raíz.....	7
1.1.4.-Erupción dentaria y epitelio de unión.....	8
1.1.5.-Restos epiteliales odontogénicos.....	9
1.2.-Similitudes entre la patología periapical de origen inflamatorio y la periodontitis crónica del adulto.....	17
1.3.-Quistes odontogénicos.....	21
1.3.1.-Concepto y clasificación.....	21
1.3.2.-Etiología e histogénesis.....	22
1.3.3.-Incidencia y localización.....	25
1.3.4.-Clínica y radiología.....	29
1.3.5.-Histopatología.....	30
1.3.6.-Evolución y malignización.....	35
1.3.7.-Tratamiento.....	38
1.4.-Tumores odontogénicos.....	40
1.4.1.-Concepto y clasificación.....	40
1.4.2.-Etiología.....	42
1.4.3.-Histogénesis.....	43
1.4.4.-Incidencia y localización.....	44
1.4.5.-Clínica y radiología.....	44
1.4.6.-Histopatología.....	48
1.4.7.-Evolución y tratamiento.....	55
1.5.-Consideraciones sobre los antígenos utilizados en nuestro trabajo.....	60
1.5.1.-Antígeno epitelial de membrana (EMA).....	60
1.5.2.-Antígeno carcinoembrionario (CEA).....	61
1.5.3.-Antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA).....	61

2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3.-MATERIALES Y MÉTODOS.....	68
3.1.-Población de estudio y obtención de la muestra.....	69
3.2.-Descripción de la muestra.....	70
3.3.-Técnicas histopatológicas.....	71
3.4.-Definición de las variables clínicas.....	74
3.4.1.-Edad y sexo.....	74
3.4.2.-Localización.....	75
3.4.3.-Enfermedad periodontal.....	75
3.5.-Definición de las variables histopatológicas.....	75
3.5.1.-Presencia de epitelio en proliferación en las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7mm).....	75
3.5.2.-Parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.....	76
3.5.2.1.-Epitelio de revestimiento.....	76
3.5.2.2.-Pared fibroconectiva.....	77
3.5.2.3.-Infiltrado inflamatorio.....	77
3.6.-Análisis de los datos. Estudio estadístico.....	77
4.-RESULTADOS.....	79
4.1.-Descripción de los pacientes.....	80
4.2.-Aspectos clínicos.....	81
4.2.1.-Enfermedad periodontal.....	81
4.2.2.-Localización.....	82
4.3.-Resultados histopatológicos.....	83
4.3.1.-Resultados histopatológicos de los restos odontogénicos.....	83
4.3.2.-Resultados histopatológicos de las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).....	84
4.3.3.-Resultados histopatológicos de los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7mm).....	86
4.3.4.-Resultados histopatológicos de los tumores odontogénicos.....	90

4.4.-Inmunohistoquímica de las lesiones estudiadas.....	94
4.5.-Relación entre los resultados clínicos e histopatológicos.....	97
4.5.1.-Lesiones periapicales: edad y el sexo según los tipos histopatológicos (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).....	97
4.5.2.-Relación entre enfermedad periodontal y existencia de epitelio proliferado en las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).....	98
4.5.3.-Relación entre la localización y los tipos histopatológicos de las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).....	99
4.5.4.-Quistes odontogénicos: edad y sexo según los tipos histopatológicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7mm).....	99
4.5.5.-Relación entre la edad y sexo y los parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.....	100
4.5.6.-Localización de los distintos tipos histopatológicos de los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7mm).....	104
4.6.-Relación entre los parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.....	104
5.-DISCUSIÓN.....	139
5.1.-Consideraciones sobre las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).....	140
5.2.-Consideraciones sobre los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7 mm).....	146
5.3.-Comentarios sobre los tumores odontogénicos.....	155
5.4.-Interpretación y significado de los resultados relativos al estudio inmunohistoquímico del EMA.....	160
5.5.-Interpretación y significado de los resultados relativos al CEA.....	165
5.6.-Interpretación y significado de los resultados relativos al PCNA.....	167
6.-CONCLUSIONES.....	174
7.-BIBLIOGRAFÍA.....	177

1.-INTRODUCCION

1.-INTRODUCCION.

La proliferación epitelial de los restos epiteliales que se alojan en el periodonto va a dar lugar a la formación de lesiones quísticas y tumorales. Para la comprensión de esta patología es necesario recordar previamente las distintas etapas de la odontogénesis y la formación de los restos epiteliales que como consecuencia de la misma quedan atrapados entre las estructuras dentales en formación. Se hará también una revisión de los distintos trabajos que se han desarrollado sobre estas estructuras epiteliales, abarcando sus aspectos morfológicos, inmunohistológicos y ultraestructurales, las implicaciones de las mismas en la patogénesis periodontal y periapical y su posible papel en la regeneración y reparación del periodonto.

En un siguiente apartado se reseñaran las semejanzas que existen entre la fisiopatología de la lesión periapical y la lesión periodontal marginal, para pasar a continuación a una revisión de los quistes y tumores odontogénicos, incluyéndose en los primeros a los granulomas periapicales, lesiones a partir de las cuales se estimularán a los restos epiteliales del periápice, formándose la lesión quística.

Hay que destacar que a pesar de la menor frecuencia de aparición de los tumores odontogénicos, siempre resulta útil determinar algún factor pronóstico que pueda ayudar en el diagnóstico y posterior tratamiento, debido a la alta tasa de recidiva de muchas de estas lesiones.

Por último se ha considerado conveniente para una mayor comprensión del trabajo presente el realizar una breve exposición de los marcadores epiteliales y de proliferación celular que se utilizaran en nuestro estudio, que son el PCNA, el EMA y el CEA.

A lo largo de toda la introducción hay que tener en cuenta que el hilo conductor del trabajo es el epitelio odontogénico, que será tratado desde su forma residual o de resto epitelial, pasando por su forma proliferativa en granulomas y quistes, viendo como puede degenerar formando calcificaciones heterotópicas, cuerpos hialinos, globos de queratina, células fantasma, transformaciones ameloblastomatosas y proliferaciones de

tipo neoplásico, benignas y excepcionalmente de comportamiento clínico y características anatomopatológicas de malignidad tumoral.

Los restos odontogénicos constituyen el nexo en común de diferentes parcelas de estudio de las ciencias odontoestomatológicas, como son la endodoncia, la periodoncia y la patología oral, no pudiéndose establecer unos límites entre ellas en relación al estudio de estos remanentes y sus derivados patológicos.

1.1.-La odontogénesis y los restos epiteliales odontogénicos.

Los restos embriológicos epiteliales de Malassez así como el desarrollo de los quistes y tumores odontogénicos están íntimamente ligados a las distintas fases de la odontogénesis. En este proceso de formación dental va a jugar un papel muy importante los fenómenos de inducción que se desarrollan entre el mesénquima y el epitelio, los cuales constituyen un complejo entramado de estímulos y señales que harán que los tejidos dentarios formados a partir del mesénquima activen la síntesis de tejido dental a partir del epitelio y viceversa.

El desarrollo temprano de los dientes tiene muchas similitudes desde el punto de vista morfológico y molecular con el desarrollo temprano de otros órganos como el pulmón, el hígado y el pelo (Tucker y cols. 1999).

Muchos investigadores han hecho hincapié en el estudio de la matriz extracelular atendiendo a los receptores de superficie, los mecanismos de transducción del citoesqueleto y últimamente como las señales inductivas activan una nueva expresión genética. Se ha identificado una compleja composición molecular en la matriz extracelular y se ha visto como las señales son traducidas por los receptores de membrana y por el citoesqueleto influenciando así la expresión genética y la citodiferenciación. Todos los autores parecen estar de acuerdo en que no existe una sola molécula fundamental en todo este proceso, sino una gran cantidad, todas ellas influenciadas por el epitelio (Kollar 1998).

Se han detectado los factores BMP-2 y BMP-4 (proteínas morfogenéticas óseas) en las primeras fases de la odontogénesis, como son la de lámina dentaria y brote, pudiendo la segunda actuar como molécula señalizadora entre el epitelio y el mesénquima (Heikinleimo y cols. 1998). Durante los estadios de casquete y de campana intervendrían el TGF β o factor transformador del crecimiento, el FGF o factor de crecimiento fibroblástico y el EGF o factor de crecimiento epidérmico (Ferraris y Campos 1999).

Durante todo el desarrollo dental se va a dar una fase de morfodiferenciación, en la que tiene lugar la organización de las distintas células dando lugar al patrón coronario y radicular, y una fase de citodiferenciación, en la cual se forman los distintos tejidos dentarios como el esmalte, la dentina y la pulpa.

El desarrollo de los dientes comienza a partir del estomodeo primitivo, que es la cavidad oral del embrión. Este está tapizado por un derivado ectodérmico, del cual se desarrolla un epitelio escamoso estratificado. La otra capa que participa en la formación dental es el ectomesénquima, formado por células que han derivado de la cresta neural a la región cefálica. Ambas capas están separadas por una membrana basal, la cual se cree que desempeña un papel importante en la inducción epitelio-mesenquimal. A los treinta y siete días de desarrollo se forman unas bandas continuas con forma de herradura, que corresponden a la posición de los futuros arcos dentarios. El borde de esta banda es inducida por el ectomesénquima subyacente a dividirse en dos procesos siendo el más externo la lámina vestibular y la lámina dentaria el más interno, que darán lugar posteriormente al vestíbulo bucal y a los futuros dientes deciduales respectivamente. La lámina dentaria sufrirá una serie de crecimientos epiteliales, dando lugar a los órganos del esmalte, dentro del ectomesénquima, en el cual se producirá una condensación de células mesenquimatosas que se disponen alrededor de la lámina (Ten Cate 1994).

1.1.1.-Etapas de la odontogénesis.

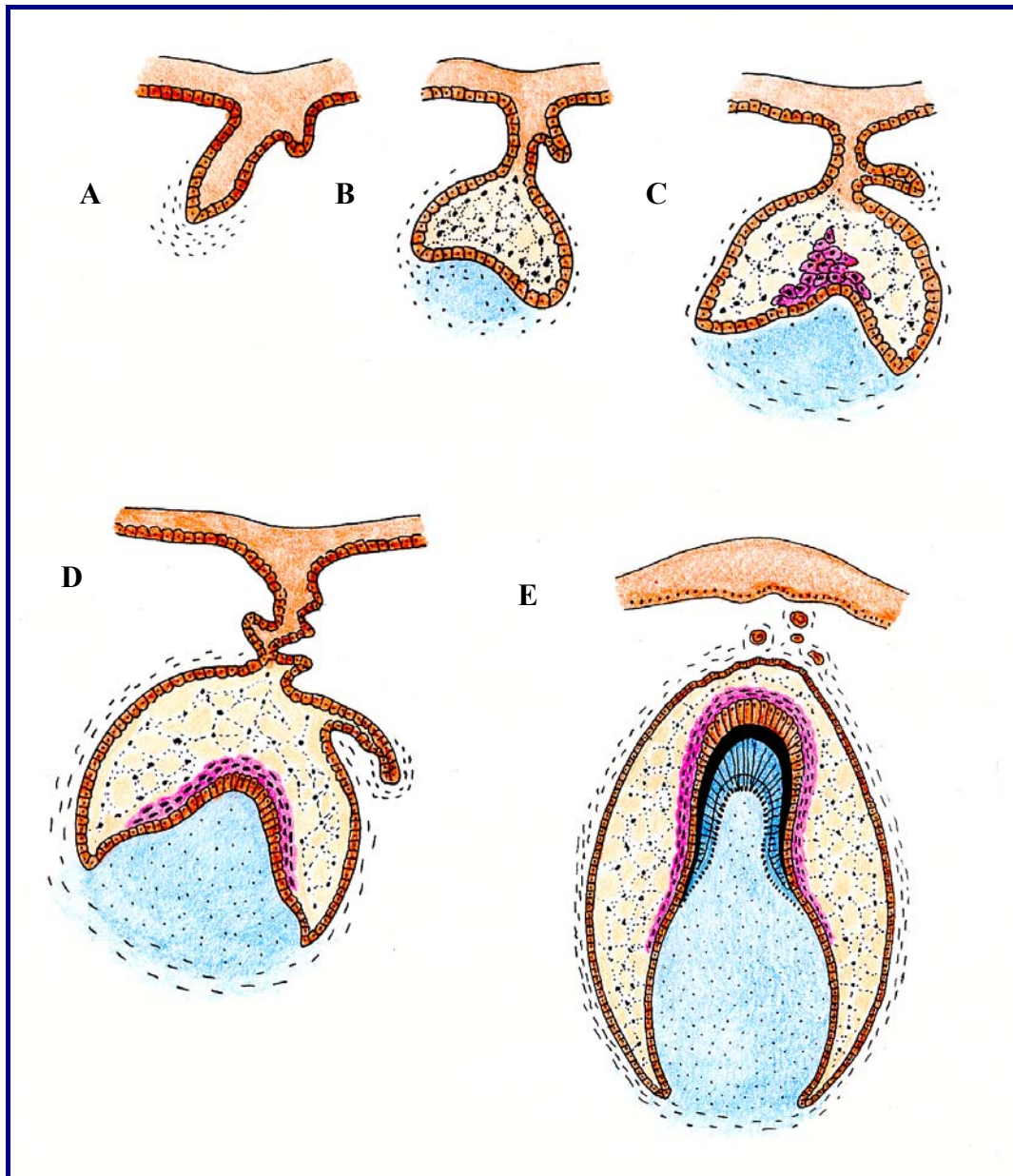
La primera fase del desarrollo dental se denomina estadio de **brote**, donde las células muestran pocos cambios en cuanto a morfología o función (Esquema 1).

La segunda es la de **casquete**, en el cual las células mesenquimatosas proliferan creando una concavidad en el brote de las células de la lámina dentaria. Se formará entonces por un lado el órgano dental, encargado de formar el esmalte, iniciar la formación de la dentina y establecer la unión dentogingival, y por otro, a partir de la condensación mesenquimatosas adyacente al órgano dental, aparece la papila dental, que formará la pulpa y la dentina. Rodeando a ambos está el folículo dental, también formado por células ectomesenquimatosas condensadas, siendo este último el responsable de formar los tejidos de sostén del diente, como son el cemento y el periodonto (Ten Cate 1994).

El tercero es el de **campana**, en el que las células ectodérmicas han continuado creciendo, lo que dará lugar a un órgano del esmalte con forma de campana. A las células que quedan en la superficie convexa del órgano del esmalte se las denomina epitelio externo del esmalte, mientras que las que dan a la superficie cóncava se las denomina epitelio interno del esmalte. Las células del interior del órgano dental están adoptando forma de estrella, y constituyendo el llamado retículo estrellado. Entre el epitelio dental interno y el retículo estrellado, las células se diferencian en una capa de células achatadas, denominada estrato intermedio o nudo del esmalte, con una alta actividad de la enzima fosfatasa alcalina. Se cree por ello que estas células participan indirectamente en la formación del esmalte, mientras que las células del epitelio interno carecen en esta fase de esta enzima. Otro hecho que muestra la participación del nudo del esmalte en la amelogénesis se observa al final de la etapa de campana, que es cuando comienza la aposición de tejidos duros, donde se ve que el estrato intermedio está íntimamente relacionado con los vasos que provienen del saco dentinario, interviniendo así en la nutrición de los ameloblastos además de controlar el aporte de calcio al esmalte en formación (Ferraris y Campos 1999).

Ya en el estadio de **campana tardío** las células del epitelio dental externo, que se han ido aplanando, presentan pliegues e invaginaciones debido a brotes vasculares, asegurándose así la nutrición del órgano del esmalte. El retículo estrellado se adelgaza para así favorecer la llegada de los nutrientes desde los vasos del saco dentario hasta el epitelio dental interno, pues a este nivel hay una demanda mayor de nutrientes puesto que estas células son las que van a segregar el esmalte. A nivel del epitelio dental interno las células van a sufrir una elongación, alineándose sus núcleos frente al estrato

intermedio. En la zona de la papila dental adyacente las células se diferencian en odontoblastos (Ten Cate 1994). Durante esta etapa, la lámina dental comienza a fragmentarse formando pequeñas islas de epitelio residual denominadas restos de la lámina dental o de Serres.



Esquema 1: Etapas de la odontogénesis: a) yema dental; b) estadio de brote; c) casquete; d) campana; e) campana tardía: se observa la formación de los restos de la lámina dentaria.

1.1.2.-Formación de tejidos duros.

Los odontoblastos aparecen como células altas y polarizadas y comienzan a alejarse de la membrana basal que les separa de las células del epitelio interno con lo que se crea una zona acelular que contiene las prolongaciones citoplasmáticas de los odontoblastos. Estos empiezan a elaborar la matriz orgánica, el colágeno y la sustancia fundamental que dará lugar a la dentina, desplazándose hacia el centro de la papila. Entre las fibras de colágeno que se están formando se ha descrito la presencia de vesículas, sugiriéndose que podrían desempeñar un papel importante en la inducción epitelio-mesenquimatosa (Ten Cate 1998).

Una vez formada la primera capa de dentina, las células del epitelio dental interno se diferencian a ameloblastos, célula secretora cuya porción apical tiene una prolongación, denominada proceso de Tome, que está implicada en la formación del esmalte.

En el momento de comenzar la dentinogénesis la zona central de la papila se transforma en la pulpa dentaria. En la etapa de casquete se produce la vascularización y la inervación de la pulpa en la etapa de casquete, sugiriéndose que los vasos y los nervios podrían jugar un papel en la inducción de la odontogénesis, aunque hay autores que opinan que ambas estructuras son más bien el resultado de la formación dental y no al contrario (Ferraris y Campos 1999).

1.1.3.-Formación de la raíz.

Una vez formado el patrón coronario e iniciada la dentinogénesis y la amelogénesis comienza el desarrollo y la formación del patrón radicular. El inicio de esta formación tiene lugar cuando las células epiteliales del epitelio dental interno y externo proliferan desde el borde cervical del órgano dentario, que es el lugar de unión de las dos capas epiteliales, formando la vaina radicular epitelial o de HERTWIG. Esta crece en sentido apical rodeando a la papila, induciendo a las células situadas en su periferia a diferenciarse en odontoblastos (Thomas y Kollar 1989), que una vez maduros

segregarán la matriz orgánica de la dentina radicular. A partir de la vaina se va a producir un depósito de material hialino sobre la dentina radicular.

Con el comienzo de la formación de la raíz, la corona crece alejándose de la zona ósea, con lo que la vaina se encuentra creciendo, y aunque sufre división celular dentro de ella, se acaba fragmentando formando una red fenestrada dando lugar a los restos epiteliales de Malassez. La causa de esta rotura podría ser la interrupción del aporte nutritivo desde la papila debido a la formación de la dentina (Ten Cate 1998).

A partir del folículo dental van a migrar células ectomesenquimatosas indiferenciadas que a través de la vaina ya fenestrada se aposicionan en la capa hialina, y se diferencian en cementoblastos. Estos van a formar el cemento a medida que se van retirando hacia el ligamento periodontal, aunque algunas de estas células pueden quedar atrapadas en el cemento en formación. También se formará a partir del folículo dental las células y fibras del ligamento periodontal, y se cree que el hueso en el cual los haces de fibras están inmersos (Ten Cate 1998).

Se puede afirmar por tanto que células derivadas del epitelio oral, como son las de la vaina epitelial de Hertwig, pueden participar en la formación de cemento, bien sufriendo apoptosis y permitiendo así el paso de las células foliculares, o bien por su posible transformación a células mesenquimales como son los cementoblastos (MacNeil y Somerman 2000).

1.1.4.-Erupción dentaria y epitelio de unión.

Durante la erupción va a tener lugar la fusión del epitelio oral y del epitelio reducido del esmalte, formado este último por una capa de ameloblastos y remanentes del órgano dental. Esta fusión favorece la erupción dentaria y la formación de la unión dentogingival, a partir de la masa epitelial resultante de la fusión, llamada manguito epitelial. La unión dentogingival está formada por el epitelio del surco, el epitelio de unión y el corion subyacente. El epitelio reducido que forma parte del epitelio de unión es sustituido por epitelio bucal durante los tres años que siguen a la erupción del diente (Berkovitz y cols. 1995).

El epitelio de unión va a constituir la parte más interesante de la encía, pues será el encargado de realizar el sellado del surco gingival protegiendo así al periodonto de infecciones bacterianas. Forma la parte más inferior del surco gingival, teniendo un grosor de 1 a 3 células y una longitud de 15-30 células, y está constituido por un estrato germinativo y varias capas de células planas que equivaldrían al estrato espinoso. Las células de este epitelio están unidas entre ellas por hemidesmosomas y uniones de hendidura, estando unidas por una lado al diente con la lámina basal interna y por otro a la lámina propia con la lámina basal externa. La lámina basal interna está a su vez formada por una lámina densa y una lámina lúcida (Berkovitz y cols. 1995).

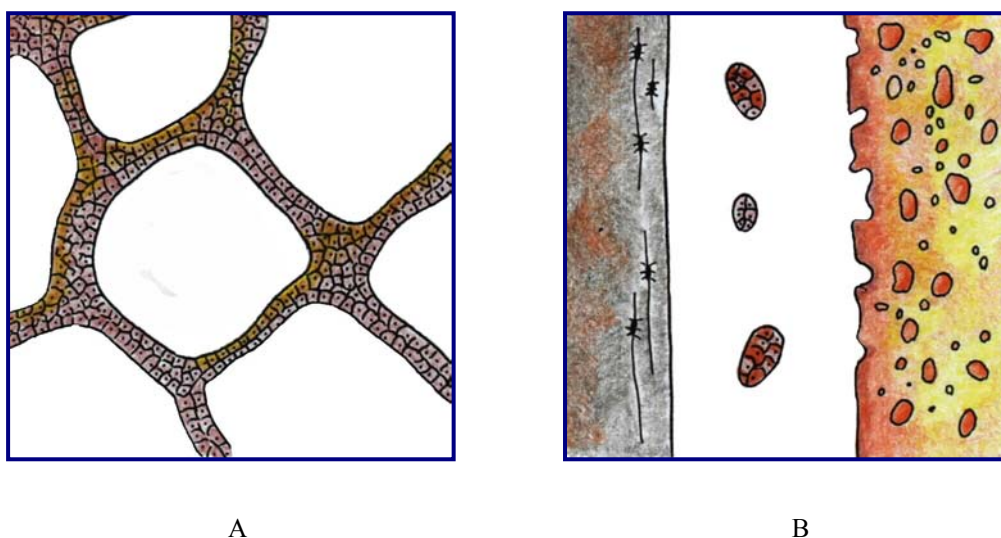
1.1.5-Los restos epiteliales odontogénicos.

Como se ha descrito anteriormente, los restos epiteliales de Malassez son los vestigios de la vaina radicular de Hertwig una vez que se fragmenta, que quedan alojados en el periodonto. Se disponen a unos 25 µm de la superficie del cemento, pudiéndose encontrar diferencias en la distribución de éstas células dependiendo de la edad y de la localización. Por otro lado se han distinguido tres tipos de restos epiteliales: los inactivos, presentes en todas las décadas de la vida; los proliferativos, observados en sujetos mayores de 50 años, y los restos en degeneración, que muestran núcleos picnóticos y degeneración hidrópica, con una mayor frecuencia en la primera y segunda década (Reeve y Wentz 1962).

En un estudio realizado en ratones se ha visto que todas las raíces mostraban igual distribución de restos, excepto la cara mesial de la raíz mesial del primer molar, donde el número de restos era tres o cuatro veces mayor, y que el 58% de los restos se localizaban en la mitad apical de la raíz, mientras que el 42% restante lo hacían en la mitad coronal (Wesselink y Beertsen 1993).

Su morfología puede variar cuando se estudian al microscopio, dependiendo sea el corte tangencial o transversal a la raíz (Esquema 2). En el primero aparecen estos cúmulos celulares formando una red o malla (Berkovitz y cols. 1995), la cual es atravesada por fascículos de fibras colágenas, mientras que en el segundo se observan como

cordones macizos. Estas células están aisladas del tejido conectivo que las rodea por una lámina basal parecida a la de cualquier célula epitelial del organismo.



Esquema 2: A) corte longitudinal de una raíz y su periodonto, donde se observan a los restos de Malassez cortados transversalmente; B) corte tangencial a la raíz donde se observa la red que forman los restos epiteliales.

Ultraestructuralmente las células de los restos epiteliales de Malassez han mostrado una gran cantidad de organelas y en muchas ocasiones, asociado al aparato de Golgi, había un cilio y un centriolo, por lo que se ha llegando a la conclusión que, por su gran complejidad, no podrían tratarse solo de una estructura meramente vestigial (Hamamoto y cols. 1989 a).

Por otro lado se ha demostrado sobre molares de rata como para que se formen estos restos es necesario una interacción con las células mesenquimatosas del folículo dental, y la regeneración de la lámina basal. La estrecha relación que se observa entre las células epiteliales y las mesenquimatosas tiene lugar justo después de la desintegración de la vaina de Hertwig, momento en el cual la lámina basal no es continua. A medida que se va formando la isla epitelial, la lámina basal se va completando (Hamamoto y cols. 1989 b). Posteriormente se ha encontrado inmuno-

reactividad para la laminina únicamente en la lámina basal que se está completando alrededor del resto en formación, de lo cual se ha deducido que la lámina basal está involucrada en la formación de los mismos (Hamamoto y cols. 1991).

Mediante la localización de 8 de las 20 citoqueratinas epiteliales que se conocen, en los restos de Malassez humanos, se ha demostrado que los restos provienen de células de la capa basal de un epitelio estratificado escamoso más que de un simple epitelio o de células epiteliales neuroendocrinas. Además se discute su papel en la histogénesis de quistes y tumores, al encontrar diferencias en el contenido de citoqueratinas, en concreto la 13, entre el epitelio de los restos y del quiste radicular (Peters y cols. 1995). Otros investigadores encontraron en restos de Malassez bovinos la citoqueratina tipo 13, encontrada en la pared de los quistes pero no en los restos epiteliales humanos, explicando que existen diferencias entre distintas especies y que la presencia de ésta citoqueratina no implica patología, al menos en bovinos. Desafortunadamente no encontraron la citoqueratina 19, la cual está presente en todos los epitelios de origen odontogénico incluyendo los restos (Berkovitz y cols. 1997). Sin embargo, algunos investigadores creen que cuando los restos proliferan para formar los quistes dentales inflamatorios, sus células epiteliales se transforman y se hacen positivas para la citoqueratina 13. Esta transformación de la queratinización se debería a la inflamación (Gao y cols. 1988).

En un trabajo de microscopía electrónica se encontró que estos restos podrían actuar como dianas durante el desarrollo de la innervación del ligamento, al encontrar que se hallaban en estrecha relación con las terminaciones nerviosas (Lambrichts y cols. 1993).

Hay autores que no le atribuyen ninguna función a los restos epiteliales, destacando un trabajo en el que se revisa y se estudia el papel que desempeña el epitelio dental en la odontogénesis, incluyendo los restos epiteliales, llegando a la conclusión que hasta el momento no se les puede adjudicar función alguna (Ten Cate 1996).

A pesar de ello son numerosos los estudios que les implican en procesos tanto patológicos como de reparación. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se produce experimentalmente tumores odontogénicos inyectando una mezcla de alginato

y N-metilnitrosourea en los maxilares de ratas, viendo como aparecían en la zona cervical y furca unas masas epiteliales que mostraban estructuras ductales y con forma de órgano del esmalte, junto con depósitos de material eosinófilo y metaplasia escamosa. En la región periapical no aparecieron estas masas pues a este nivel en ratas de dos meses los restos se incorporan al cemento celular. La importancia de este estudio radica en que hasta el momento todos los experimentos donde se inducían tumores odontogénicos lo hacían a partir de ameloblastos de incisivos en continua erupción de roedores, lo cual difería de los tumores odontogénicos de los humanos, pues en estos los ameloblastos desaparecen después de la erupción del diente (Hamamoto y cols. 1998).

La amelogenina es la proteína que se segrega en mayor cantidad por los ameloblastos durante la odontogénesis, aunque también se ha observado en situaciones patológicas como en los tumores odontogénicos. Así en un trabajo sobre ratas con ápices inmaduros se ha visto como al perforar las cámaras pulpares aparecen a los 7 días islas epiteliales semejantes a los restos de Malassez en la parte apical del periodonto, formación de osteodentina en el lado pulpar de la vaina y de cemento celular en el lado periodontal. Estos tejidos engloban a las islas epiteliales a los 14 días, adoptando las células epiteliales que están más en contacto con los tejidos duros una forma columnar parecida a la del órgano del esmalte, observándose positividad para la amelogenina entre ambas estructuras. Los autores demuestran así como las células de la vaina de Hertwig son capaces de diferenciarse a células ameloblásticas y producir amelogenina, sugiriendo como estas células podrían estar asociadas a la formación de esmalte ectópico como ocurre en determinados tumores odontogénicos como el odontoma (Hamamoto y cols. 1996).

En relación con el estudio del posible papel de los restos en la reparación y regeneración del ligamento periodontal, algunos investigadores han administrado en ratones una droga que interfiere con la homeostasis del ligamento periodontal, observando que se producía una disminución en el ancho del ligamento e incluso anquilosis. Se vio que esta reducción era menor en zonas con mayor número de restos, como es en las raíces mesiales de molares inferiores, hecho que podría sugerir que estas islas epiteliales actuarían previniendo la anquilosis. Sin embargo esta hipótesis no se pudo confirmar cuando se interrumpió la droga, pues se observó una reparación incluyendo regeneración del ligamento, eliminación de la anquilosis y reabsorción

radicular, procesos todos ellos que parecieron no tener conexión con la prevalencia y distribución de los restos epiteliales, de lo cual los autores concluyen que estos no parecen intervenir en la homeostasis del ligamento, ni ser un requisito para su reparación y mantenimiento (Wesselink y Beertsen 1993).

Por otro lado no se ha visto en los ligamentos periodontales regenerados restos epiteliales ni anquilosis, por lo que se ha cuestionado el papel de estos en la prevención de la anquilosis (Sculean y cols. 2001).

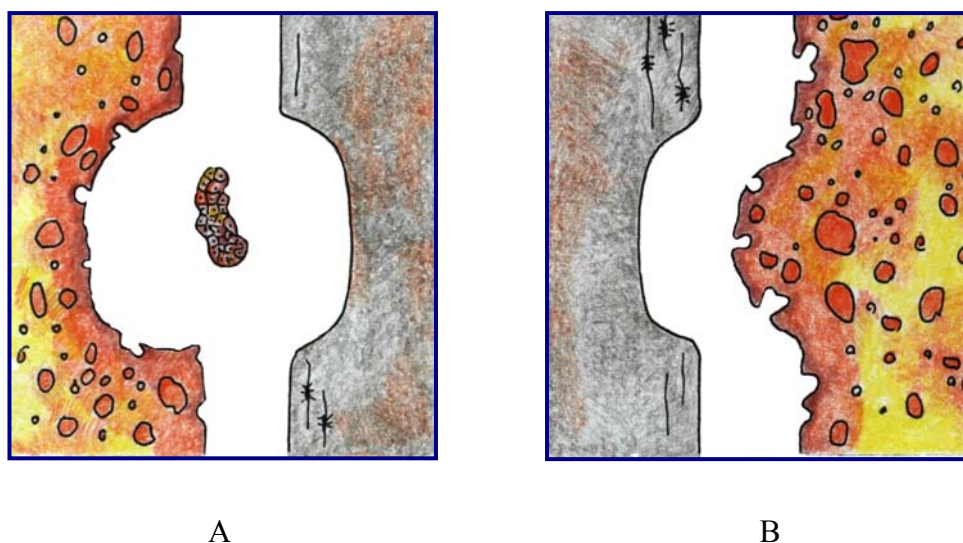
Hay trabajos en los que sí se implica a estas estructuras en fenómenos de reparación. Así se ha visto como las células epiteliales a nivel apical en ratas están asociadas a la formación de cemento cuando se perfora el suelo de la cámara pulpar en ratas (Hamamoto y cols. 1989 c).

También se ha implicado a estos vestigios epiteliales en la reparación del cemento al encontrarse racimos de células epiteliales muy similares a los restos de Malassez adyacentes a zonas de reabsorción que se están reparando, en la cara bucal de las raíces de premolares de pacientes que han sufrido expansión maxilar mediante tratamiento de ortodoncia (Brice y cols. 1991).

Cabe destacar dentro de esta línea de investigación un estudio que evaluó la posible función de los restos de Malassez en la reimplantación de incisivos mandibulares de perro. Los resultados mostraron como donde había presencia de los restos epiteliales no se observaba reabsorción radicular (Wallace y Vergona 1990).

En un estudio realizado en monos (Lindskog y cols. 1988), a los cuales se les reimplantarón incisivos con cavidades en sus raíces en las que se colocaron a modo de membrana bien tejido de órgano del esmalte, como simulador de restos epiteliales de Malassez, debido a que la red que suponen resulta difícil de aislar y manipular por su delicadeza, o bien epitelio escamoso oral, se ha observado con microscopía óptica una reparación del periodonto en ambos casos y en el grupo control en el cual no se puso nada. Pero solo en los casos con epitelio dental la anchura del ligamento era similar a la de la membrana utilizada (Esquema 3). Además se vio que el epitelio odontogénico estaba presente mientras que el epitelio oral había desaparecido, confirmándose así que

el único epitelio que puede permanecer en el seno del ligamento es el que proviene del diente (Spouge 1980). Por ello se ha sugerido que el epitelio dental, y por tanto los restos de Malassez, juegan un papel en el mantenimiento de la anchura del espacio periodontal, aunque habrían intervenido otros factores, ya que en los otros grupos no se produjo anquilosis.



Esquema 3: Esquema que representa un corte longitudinal del periodonto de inserción con A) epitelio de órgano del esmalte y B) casos donde se puso epitelio escamoso oral y casos control, donde se observa como el hueso se ha introducido en parte en la cavidad.

Estos resultados están en concordancia con estudios anteriores que demuestran como las células epiteliales del periodonto producen un factor de reabsorción ósea (Birek y cols. 1983).

Más recientemente se ha encontrado que los restos de Malassez expresan la interleuquina 1- β , lo cual podría tener un papel en el mantenimiento del espacio periodontal (Miyachi y cols. 2001). También se ha sugerido que existe una interacción entre los restos y los fibroblastos mediante el factor de crecimiento queratinocítico y fibroblástico, con el fin de mantener la estructura y función del ligamento (Yamanaka y cols. 2000).

En un folículo dental de un premolar impactado cultivado en presencia del factor de crecimiento epitelial (EGF), se ha observado que los receptores del EGF estaban altamente expresados en las células de los restos epiteliales, por lo que se sugiere que éstas células son potencialmente “activadas” por el EGF, siendo responsables de patologías como los quistes periapicales, periodontales y posiblemente también de bolsas periodontales. Esta activación podría estar asociada a un aumento local en los tejidos de este factor del crecimiento, aunque en la actualidad aún no se conoce como es controlada su síntesis (Thesleff 1987).

Se ha examinado el número de receptores para el EGF en distintos epitelios del periodonto como las células basales del epitelio gingival, restos epiteliales de Malassez, extensiones apicales de epitelios de unión de los tejidos gingivales de pacientes con enfermedad periodontal del adulto y epitelios de unión normales, y se ha visto que en los tres primeros había un elevado número de receptores para el EGF y bajo en el último. Estos hallazgos no coinciden con la aceptación de que el número de estos receptores está relacionado con la proliferación celular, ya que los restos, que expresan un alto número de receptores, en condiciones normales no proliferan. En el caso del epitelio de unión de los pacientes con periodontitis crónica parece más lógico que el número de receptores sea alto, pues sería la inflamación la que induciría los cambios en los receptores del EGF, que estimularían la proliferación y migración del epitelio para conseguir restaurar el tejido dañado tal como ocurre cuando cicatriza una herida cutánea (Nordlund y cols. 1991).

Por último hay que señalar que en gatos se han encontrado células neuroendocrinas en los restos de Malassez, lo cual reafirma una vez más la importancia de estas estructuras, sugiriendo una función endocrina de las mismas (Kvinnslund y cols. 2000).

Vemos pues como desde hace mucho tiempo se ha estudiado la implicación de los restos epiteliales odontogénicos en la patogénesis de quistes y tumores, para pasar en estos últimos años a estudiar su posible relación en los fenómenos de protección, reparación y mantenimiento del periodonto. En la Tabla 1 se puede observar a modo de resumen la posible función o papel que desempeñarían los restos en el periodonto en los trabajos comentados en este apartado.

Autor(es)	Especie	Papel que desempeñan los restos de Malassez	Función / patología
Reeve y Wenth 1962	Hombre	Formación de la bolsa periodontal.	Patología periodontal
Limeback y Brunette 1981	Hombre	Capacidad para degradar el colágeno.	Patología periodontal
Spouge 1984	Cerdo	Formación de la bolsa periodontal.	Patología periodontal
Thesleff 1987	Hombre	Expresión alta de receptores para el factor de crecimiento epidérmico.	Patología periodontal, quística y tumoral
Lindskog y cols. 1988	Mono	Mantenimiento de la anchura del ligamento periodontal en dientes reimplantados.	Función protectora
Gao y cols. 1988	Hombre	Transformación de la queratinización del los restos al formar los quistes.	Patología quística
Hamamoto y cols. 1989	Hombre	Posible función debido a la gran complejidad de su ultraestructura.	Función no determinada
Hamamoto y cols. 1989	Rata	Necrosis pulpar induce la formación islas epiteliales en el periodonto asociadas a la formación de cemento.	Función regenerativa
Wallace y Vergona 1990	Perro	Prevención de la reabsorción radicular en dientes reimplantados.	Función protectora
Brice y cols. 1991	Hombre	Reparación del cemento radicular en zonas de reabsorción debido a un tratamiento ortodóncico.	Función regenerativa
Nordlund y cols. 1991	Hombre	Expresión alta de receptores para el factor de crecimiento epidérmico.	Patología periodontal, quística y tumoral
Lambrichts y cols. 1993	Hombre	Guía en el desarrollo de la inervación del ligamento periodontal.	Inervación del periodonto
Wesseling y Beertsen 1993	Ratón	Prevención de la anquilosis del ligamento periodontal, pero no interviene en su reparación.	Función protectora
Peter y cols. 1995	Hombre	El estudio de las citoqueratinas no implica a los restos en la formación de los quistes.	Ninguna
Hamamoto 1996	Rata	Diferenciación células epiteliales de la vaina a células ameloblásticas y producción amelogenina.	Patología tumoral
Berkovitz y cols. 1997	Bovino	Diferencias en el estudio de las citoqueratinas entre restos bovinos y humanos.	Ninguna
Hamamoto 1998	Rata	Producción de tumores odontogénicos a partir de restos.	Patología tumoral
Kvinnsland y cols. 2000	Gato	Producción de péptidos neurotransmisores y hormonas.	Función endocrina
Yamanaka y cols. 2000	Hombre	Interacción con los fibroblastos mediante factores de crecimiento.	Función protectora
Miyauchi y cols. 2001	Rata	Mantenimiento del espacio periodontal mediante la interleuquina 1- β .	Función protectora

Tabla 1: Estudios que tratan sobre las distintas implicaciones de los restos de Malassez y su posible función, especificando la especie que se ha utilizado para realizar los distintos trabajos.

1.2-Similitudes entre la patología periapical de origen inflamatorio y la periodontitis crónica del adulto.

Se puede encontrar en la literatura numerosos trabajos que estudian las relaciones entre la enfermedad periodontal y la de origen endodóntica, debido a que es bien conocida la estrecha relación que existe entre el periodonto y el endodonto. Así se conoce que a través de los túbulos dentinarios, los conductos accesorios y el foramen apical se establece una auténtica relación anatómica que hace posible que una pulpa afectada provoque en su evolución una lesión periodontal secundaria, como podría ser la patología periapical inflamatoria, y viceversa (Harrington y cols. 2002).

Muchos menos trabajos han tratado el posible paralelismo que hay entre la patología periapical y la periodontal marginal, y a ellos nos vamos a referir a continuación.

Existen una serie de similitudes histológicas entre el periápice y el periodonto de protección, y entre las patologías periapical y periodontal, así como una continuidad histológica que se establece entre ambas. De especial importancia en nuestro trabajo es el paralelismo que parece existir entre la proliferación epitelial que ocurre en la patología periapical y la que se produce en la periodontitis marginal.

Ya desde los años 60 se sugiere que una constante inflamación en el surco gingival podría causar la proliferación de los restos epiteliales de esta zona, como ocurre en el periápice. Hay autores que han sugerido que estos restos en proliferación se podrían “fundir” al epitelio de unión aumentando así el surco o bolsa periodontal, y explican que la reducción del número de los restos con la edad (son más frecuentes durante la primera y segunda décadas en la zona apical, mientras que entre la tercera y la séptima décadas se localizan sobretudo en cervical) se podría deber a la estimulación por esta inflamación crónica alrededor del surco gingival, lo cual causaría proliferación o al menos mantenimiento de los restos en el área cervical (Reeve y Wentz 1962).

Desde un punto de vista estructural se ha tratado de ver la relación que existe entre el epitelio de unión y la red que constituyen los restos de Malassez. Así se ha descrito

hace muchos años “lenguas” de epitelio en continuidad al epitelio de unión, siendo consideradas como reacciones proliferativas del mismo (Aisenberg y Aisenberg 1948). En dientes de oveja se ha encontrado restos epiteliales en la región del epitelio de unión, aunque el intento de relacionar estos con la enfermedad periodontal en la oveja no dio frutos (Cutress 1976).

Años más tarde se demostró en cerdos como existe una continuidad entre el epitelio de unión y los restos epiteliales de Malassez, y se sugirió que estos podrían intervenir actuando como “punta de caña” en la migración apical del epitelio de unión durante la formación de la bolsa en la periodontitis marginal, no dándose un crecimiento primario de epitelio sino una proliferación de una red epitelial que ya estaba “in situ” (Spouge 1984).

Ello no resultó sorprendente pues ya se había observado como los restos poseen numerosas enzimas necesarias para el metabolismo del glucógeno, por lo que estarían equipados para algo más que para permanecer inactivos (Ten Cate 1965). Además se ha visto que tienen la capacidad de destruir el colágeno (Limeback y Brunette 1981), lo cual parece reforzar los hallazgos encontrados en ratas donde se ha estudiado la enfermedad periodontal, viéndose como la disolución de fibras de colágeno tenía lugar justo debajo de los restos de la región marginal (Deporter y Brown 1980).

A partir de lesiones periapicales adheridas a sus correspondientes ápices dentales se ha estudiado mediante microscopía óptica y electrónica la posible proliferación epitelial y la relación de la misma con el foramen apical. De las 45 lesiones, 6 revelaron crecimiento de epitelio invaginándose dentro del foramen apical, el cual contacta con la dentina del conducto radicular a través de una membrana que a microscopía electrónica muestra hemidesmosomas que se continúan con una capa que recuerda a la lámina lúcida de una capa basal. Esta capa se continua con otra más densa y homogénea que recuerda a la cutícula dental y que contacta directamente con la dentina. Señalan los autores que esta estructura es muy similar a la unión dento-gingival, habiendo una considerable similitud entre la fisiopatología de la lesión periapical y de la periodontitis marginal, y que esta invaginación del epitelio en el foramen tendría como finalidad sellar el conducto radicular frenando así el avance de las bacterias. De todos modos esta barrera no parece ser del todo efectiva debido a su impredecible e infrecuente aparición,

y a que las bacterias y sus productos pueden pasar entre los espacios intercelulares hasta la lesión periapical (Nair y Schroeder 1985).

Los mismos autores en un estudio posterior de lesiones periapicales, establecen un paralelismo entre el quiste “en bahía”, en el que la luz del conducto se continua con la luz del quiste, y la bolsa periodontal, por lo que sugieren que esta forma de quiste radicular se debería denominar “en bolsa” (Nair y cols. 1996).

Por otro lado se ha señalado que la microbiología, la inmunología y la histopatología de las lesiones periapicales inflamatorias en ratas son muy similares a las de la enfermedad periodontal, por lo que determinadas estrategias terapéuticas para impedir la reabsorción ósea en la patología periapical como el uso de inhibidores de determinadas interleuquinas podría aplicarse en otras enfermedades con inflamación crónica y reabsorción ósea, como es la enfermedad periodontal (Stashenko y cols. 1994).

En relación con el agente causal de ambas patologías se ha visto que la flora del canal radicular se organiza de modo similar a como lo hace la flora que forma la placa bacteriana adherida a las superficies dentales, por lo que se podría hablar de placa bacteriana en el interior del conducto radicular (Nair 1987).

Se ha demostrado que en los restos epiteliales de Malassez los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) están altamente expresados, a pesar de que están en un estado pasivo en el ligamento periodontal, lo cual contradice el hecho de que el número de estos receptores está en relación a la proliferación celular. Estas células serían potencialmente activadas por el EGF, siendo responsables de patologías como el quiste periapical o la bolsa periodontal (Thesleff 1987; Nordlund y cols. 1991).

También se ha visto que el epitelio de los granulomas epiteliales y de los quistes apicales muestran una tinción positiva para los receptores del EGF, siendo más fuerte en los quistes que en los granulomas. Parece que determinados mediadores de la inflamación como son algunas interleuquinas, y el factor de necrosis tisular podrían modular la actividad de los receptores del EGF durante la inflamación, y se cree que la relación entre la inflamación y la proliferación epitelial en las lesiones periapicales de

origen endodóntico es tan compleja como la que se da en la enfermedad periodontal (Lin y cols. 1996).

Más aun, la utilización de cultivos de restos epiteliales del periodonto ha servido como modelo para estudiar el efecto de las tetraciclinas sobre el epitelio de unión, por sus características similares, como es la producción de metaloproteasas (Nip y cols. 1993). Se han sugerido interacciones entre el epitelio de unión y los restos de Malassez al expresar de manera similar el factor de crecimiento nervioso (Woodnutt y Byers 2001), y se ha comprobado que ambos epitelios expresan en condiciones normales las mismas citoqueratinas (Sculean y cols. 2001). También se ha visto en pacientes con enfermedad crónica del adulto una similitud en la expresión de las citoqueratinas entre el epitelio de la bolsa y los restos de Malassez de las lesiones periapicales, lo que ha llevado a sugerir la participación del epitelio reducido del esmalte y de los restos epiteliales del periodonto en la formación de la bolsa periodontal (Hunter y cols. 2001).

1.3.-Quistes odontogénicos.

1.3.1.-Concepto y clasificación.

Un quiste es una lesión primaria de contenido fluido cuya envoltura exterior está formada por una pared fibroconectiva, la cual está o estuvo revestida intraluminalmente por un epitelio. La infección secundaria o fenómenos hipóxicos locales pueden producir la necrosis de este epitelio intracavitario, sin que por ello la lesión pierda su condición de quística (Bascones y Llanes 1996).

Dentro de estas lesiones tenemos los quistes odontógenos, en los cuales el revestimiento de la luz deriva del epitelio producido durante el desarrollo del diente. En general todos los quistes de la región oral son verdaderos, ya que poseen revestimiento epitelial, aunque existe un pequeño grupo denominado pseudoquistes, en el que se encuentran el quiste óseo traumático, la cavidad ósea idiopática de Stafne y el quiste óseo aneurismático.

Se han propuesto numerosas clasificaciones, las cuales han sido revisadas y completadas por Kramer y cols. (1993) (Tabla 2). En primer lugar se han dividido a los quistes epiteliales de los maxilares en dos grandes grupos atendiendo a su etiopatogenia. Tendremos en un primer grupo los quistes del desarrollo, en el cual se van a dividir en quistes odontógenos y no odontógenos, y un segundo que comprende los quistes de origen inflamatorio.

Los quistes fisurales son los originados a partir de restos epiteliales atrapados en las suturas óseas y los que proceden del epitelio intraductal de conductos que atraviesan el hueso, no estableciendo el estudio microscópico su clasificación, siendo esta clínica y radiológica. El estudio histopatológico es más interesante en los quistes odontogénicos que en los no odontogénicos.

QUISTES EPITELIALES DE LOS MAXILARES	
Quistes inflamatorios	Quiste radicular: apical y lateral residual Quiste paradental
Quistes del desarrollo	<i>Quistes odontogénicos:</i> -dentígero -queratoquiste (primordial) -lateral periodontal -gingival del adulto -de erupción -de la lámina del recién nacido -glandular <i>Quistes no odontogénicos:</i> -nasolabial -nasopalatino -globulomaxilar -mediopalatino -mediomandibular

Tabla 2: Clasificación de los quistes epiteliales de los maxilares.

1.3.2.-Etiología e histogénesis.

La etiopatogenia de los quistes maxilares no es bien conocida en alguno de los casos, existiendo algunas lagunas en el conocimiento de las causas iniciales. Se considera a los quistes inflamatorios en posición intermedia entre los odontogénicos y no odontogénicos, pues aunque la lesión surge como consecuencia de una reacción inflamatoria, se produce con participación de los restos epiteliales de la formación dentaria.

El origen de los quistes inflamatorios, a partir de los restos de Malassez es más evidente, exceptuando el del **quiste paradental**, cuyo origen incierto parece ligado a la inflamación, producida quizás por una pericoronaritis en el momento de la erupción, hipótesis apoyada por el hecho de que estas lesiones son diagnosticadas poco después de la erupción del diente asociado (Vedtofte y Praetorius 1989). Parece que el epitelio reducido del esmalte está implicado en su génesis más que los restos de Malassez, pues

estos se han detectado con un aspecto inactivo en la pared de estas lesiones (Fowler y Brannon 1989).

El **quiste radicular** tiene un origen inflamatorio, que surge en el seno del granuloma periapical, que se define como una lesión constituida por tejido de granulación y células inflamatorias crónicas que se localiza alrededor del ápice dental, y que aparece como respuesta a una irritación pulpar mantenida. El término de granuloma dental no sería correcto, ya que tanto la clínica como la histología difiere en algunos aspectos, como por ejemplo las grandes cantidades de células gigantes y las zonas centrales de necrosis caseosa que se producen en las lesiones granulomatosas clásicas, que no serían características de los granulomas periapicales (Smulson y cols. 1997).

Recientemente se ha demostrado que las concentraciones tisulares de los factores de crecimiento son afectadas por la inflamación, debido a las citoquinas producidas por las células inflamatorias. Así se ha visto en lesiones periapicales que la expresión del factor de crecimiento queratinocítico está correlacionada con la inflamación y la proliferación epitelial (Gao y cols. 1996).

Se ha ido imponiendo una teoría inmunológica, en la que se implican a distintas células inmunocompetentes, inmunoglobulinas, y reacciones antigénicas y de citotoxicidad, encontrándose un predominio de linfocitos T en las lesiones granulomatosas con proliferación epitelial, llegándose a afirmar que un cambio en la composición del infiltrado inflamatorio podría transformar un granuloma en un quiste (Lukic y cols. 1990).

Sobre el desarrollo de la lesión quística se han descrito algunas teorías (Horch 1992). La primera es la de la *cavitación intraepitelial* por degeneración y necrosis, dándose a continuación un aumento de la presión osmótica por exudación de macromoléculas a la zona cavitada, con el consiguiente aumento de tamaño. Otras teorías son la de *formación de microabscesos*, y la de la *colonización epitelial*, en la que el epitelio procede del tracto fistuloso que se ha producido como consecuencia de un absceso periapical.

Aunque la etiopatogenia del **quiste dentígero** es desconocida, se cree que la obstrucción mecánica del proceso de erupción conduce a la acumulación de fluido en el epitelio reducido del esmalte, o entre este y el diente, degenerando las células del epitelio reducido y produciéndose un exudado desde los vasos foliculares que lleva a la formación del quiste. También se cree que las infecciones periapicales de los dientes deciduos pueden producir quistes dentígeros en los dientes subyacentes (Bando y Nagayama 1993).

En la histogénesis de esta lesión se hace una distinción entre el quiste folicular y el dentígero, suponiendo que el primero proviniera del folículo dentario y el segundo del epitelio reducido del esmalte, lo cual no es cierto, pues estas lesiones no provienen del folículo dental, sino únicamente del epitelio reducido, por lo que el término de quiste folicular sería incorrecto (Kramer y cols. 1992).

Existe ya evidencia de que los **queratoquistes** están asociados con alteraciones genéticas, en incluso los quistes dentígeros y los radicales, lo cual parece lógico, pues solo una pequeña fracción de todos los dientes impactados y aquellos con complicaciones pulpares tienen quistes (Pavelic y cols. 2001).

Se ha descartado al estímulo inflamatorio como agente causal del **quiste periodontal lateral**. Las distintas teorías sobre su origen han implicado al epitelio de la lámina dental, al epitelio reducido del esmalte, a los restos de Malassez, a los quistes primordiales e incluso a los quistes dentígeros que permanecen después de la erupción dentaria (Altini y Shear 1992). Esta última hipótesis viene apoyada por el hecho de que los quistes dentígeros de dientes impactados verticalmente tienden a ocurrir en la zona de premolares mandibulares y la zona anterior maxilar, que son las zonas de máxima incidencia de los quistes periodontales laterales. Por otro lado ha aparecido un estudio inmunohistoquímico que demuestra un alto contenido de la citoqueratina 18 en la variedad botrioide del quiste periodontal lateral (Heikinheimo y cols. 1989), citoqueratina que de todos los quistes odontogénicos solo ha sido encontrada en los dentígeros (Hormia y cols. 1987).

Se cree que el **quiste gingival del adulto** tiene el mismo origen epitelial que el quiste periodontal lateral (Buchner y Hansen 1979), debido a que sus localizaciones,

tamaños, edades de aparición y características son muy similares, e incluso algunos autores opinan que representan respectivamente la forma extraósea e intraósea de la misma entidad (Wysocki y cols. 1980).

El **quiste de la lámina dentaria del recién nacido** proviene, al igual que el quiste gingival del adulto, de la lámina dentaria, aunque en este caso de la primaria. Por otro lado el **quiste de erupción** es una variante del quiste dentígero que aparece en el tejido blando que rodea la corona de un diente en erupción, siendo habitual en lactantes y sujetos en dentición mixta.

1.3.3.-Incidencia y localización.

El **quiste radicular** es el quiste odontógeno más frecuente, además de suponer más de la mitad de los quistes de la región oral. Existe una gran disparidad de datos obtenidos entre los distintos investigadores a la hora de determinar el porcentaje de quistes dentro de las lesiones periapicales, variando entre el 6 y el 67% (Tabla 3).

Esta gran variabilidad se debe en parte a los distintos criterios anatomo-patológicos para clasificar una lesión periapical con epitelio como granuloma periapical, granuloma con restos de Malassez, granuloma con epitelio proliferado y cuando establecer el diagnóstico de quiste radicular. Por convención se ha acordado que cuando se visualicen placas epiteliales revistiendo una cavidad la lesión sea considerada quiste (Sanchís y cols. 1997).

Por un lado hay autores que aunque utilizan un gran número de casos, obtienen un alto porcentaje de quistes en sus estudios al tomar como tales cualquier granuloma que presentara restos epiteliales, independientemente de su organización, tomando las muestras de múltiples fuentes (Bhaskar 1966; Spatafore y cols. 1990), mientras que otros obtienen porcentajes menores al considerar a los granulomas con epitelio en proliferación como lesiones independientes de los quistes (Block y cols. 1976; Kizil y Energin 1990).

Los estudios que toman la muestra en su totalidad, generalmente adheridas al ápice dental, y que realizan cortes seriados, son más fiables, ya que la obtención por

curetaje puede fragmentar la lesión perdiéndose su arquitectura, aunque son más escasos, y suelen dar un menor porcentaje de quistes al ser el criterio más estricto (Simon 1980; Nair y cols. 1996).

Autores	Criterios de inclusión y fuentes de obtención de la muestra	Nº de casos	Quistes	Granulomas	Otras lesiones
Bhaskar 1966	Sin criterio de inclusión 314 fuentes	2.348	42%	48%	10%
Block y cols. 1976	Lesión obtenida durante cirugía periapical posterior al tratamiento endodóntico	230	6%	93%	
Simon 1980	Lésion completa adherida al ápice dental 2 fuentes	35	16%	77%	5% abscesos
Berrazueta 1988	Lesión obtenida durante la cirugía periapical posterior al tratamiento endodóntico	56	67%	23%	9%
Spatafore y cols. 1990	Sin criterio de inclusión Endodoncistas, cirujanos, periodoncistas	1.659	42%	52%	6%
Nobuhara y Rio 1993	Lesión obtenida durante cirugía periapical posterior al tratamiento endodóntico	150	22%	59%	18%
Nair y cols. 1996	Lesión completa adherida al ápice dental	256	15%	50%	35% abscesos

Tabla 3: Incidencia de quistes y granulomas, según el método y las fuentes de obtención de la muestra, en los estudios sobre las lesiones periapicales.

A partir de la presencia o no de epitelio, y del estado evolutivo del mismo se ha establecido una clasificación de las lesiones periapicales de origen endodóntico, que se ha representado en el Esquema 4 (Gao y cols. 1988).



Esquema 4: A) granuloma periapical; B) granuloma periapical con restos de Malassez; C) granuloma periapical con epitelio proliferado; D) quiste periapical.

El **quiste dentígero** es el quiste odontógeno más frecuente después del quiste radicular (Daley y cols. 1994). Se estima que se producen cambios quísticos dentígeros en el 0,81% de terceros molares impactados (Stanley y cols. 1988).

Recientemente se ha visto que los tejidos albergados en los espacios foliculares de terceros molares impactados que no presentan patología en la exploración radiológica (espacios menores de 2mm), presentan un alto porcentaje de metaplasias escamosas, y a pesar de que hay autores que consideran estos cambios como fisiológicos debido a la edad, se ha visto que un gran número de ellos presentaban aumento de actividad celular demostrada mediante el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), de lo que se deduce que la incidencia de patología en estos tejidos es mayor de lo que se puede pensar a partir del estudio radiológico (Adelsperger y cols. 2000).

En relación al **queratoquiste odontogénico** hay que señalar que un importante porcentaje de quistes primordiales, los cuales se deben a una degeneración quística del germen dentario antes de iniciarse su mineralización (Partridge y Towers 1987), y los quistes múltiples de los maxilares del síndrome del nevo basocelular aparecen microscópicamente como queratoquistes odontogénicos. Existe cierta confusión a la hora de tipificar una lesión como queratoquiste odontogénico, ya que otras lesiones como los quistes dentígeros y los radiculares contienen en ocasiones células

queratinizadas, habiéndose publicado que el 8,5% de todos los quistes dentígeros y el 0,9% de los quistes radicales son en realidad estas lesiones (Payne 1972).

A continuación se exponen en la Tabla 4 la edad y sexo de presentación, la frecuencia relativa, y la localización más frecuente de estas lesiones.

Tipo de quiste	Edad	Sexo	Frecuencia	Localización
Quiste radicular (García Pola y Bagán 1991)	3ª-6ª décadas	Hombre	(1) 62.0 (2) 65.15 (3) 55	Sector anterosuperior
Quiste paradental (Ackermann y cols. 1987)	3ª década	Hombre	(1) 3.0 (2) 0.48	3 ^{er} molar inferior
Quiste dentígero (Stanley y cols. 1988)	2ª década	Hombre	(1) 19.0 (2) 24.08 (4) 16.6	3 ^{er} molar inferior
Queratoquiste (Zachariades y cols. 1985)	2ª-3ª décadas	Hombre=mujer	(1) 12.8 (2) 4.88 (4) 11	Mandíbula
Quiste periodontal lateral (Altini y Shear 1992)	Edad media de 50 años	Hombre=mujer	(1) 2.0 (2) 1.48 (4) 0.7	Entre incisivo lateral y canino superiores En premolares inferiores
Quiste gingival (Nxumalo y Shear 1992)	5ª-6ª décadas	Hombre=mujer	(1) 1.0 (2) 0.48 (4) 0.5	Premolares, caninos, incisivos inferiores
Quiste de erupción (Seward 1973)	Lactantes Dentición mixta	Hombre=mujer	(1) 1.0 (2) 0.58	Incisivos
Quiste glandular (Patrón y cols. 1991)	Edad media de 50 años	Hombre=mujer	(2) 0.04	80% en mandíbula, sobretudo en la zona anterior

Tabla 4: Epidemiología y clínica de los distintos tipos de quistes odontogénicos.

- (1) Ackermann y cols. 1987 (1.852 quistes odontogénicos); incluye en su muestra al quiste odontogénico calcificante con un 0.5%.
 (2) Daley y cols. 1994 (6.879 quistes odontogénicos)
 (3) Shear 1985 (1.345 quistes maxilares)
 (4) Shear 1994 (2.616 quiste maxilares); incluye en su muestra al quiste odontogénico calcificante con un 1%.

1.3.4.-Clínica y radiología

El **quiste paradental** se presenta en el tercer molar inferior en la cara distal y distobucal de su raíz distal, y se acompaña de pericoronaritis en todos los casos (Ackermann y cols. 1987).

La clínica del **quiste radicular** se caracteriza por tener el diente afectado vitalidad pulpar negativa pudiendo existir un abombamiento de la tabla ósea. En ocasiones puede acompañarse de una fistula mucosa y raramente hay dolor espontáneo o a la percusión (Sanchis y cols. 1997). Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras lesiones que pueden simular radiográficamente un quiste radicular, como es el granuloma, el quiste óseo traumático, defectos óseos provocados por la enfermedad periodontal, defectos quirúrgicos posteriores a una intervención quirúrgica y cicatrices periapicales después de realizado un tratamiento de conductos.

El **quiste dentígero** puede variar desde menos de 2 cm hasta alcanzar un gran diámetro, pudiendo expandir las corticales óseas, rara vez erosionándolas, y al igual que el quiste radicular, produciendo en más del 50% de los casos reabsorción de raíces de dientes adyacentes (Struthers y Shear 1976). Son indoloros salvo que se infecten. La exploración radiológica muestra una radiotransparencia que rodea la corona del diente afectado, delimitada por un halo que nos indica su lento crecimiento.

El **quiste periodontal lateral** ocupa una posición interradicular estando los dientes adyacentes vitales, y suele tener un tamaño pequeño. Por otro lado el **quiste gingival del adulto** aparece como una pequeña tumefacción compresible que puede tener el color normal de la encía o una coloración azulada. El estudio radiológico no muestra ninguna imagen al estar confinada esta lesión en los tejidos blandos, aunque a veces se puede apreciar un aplanamiento en el hueso alveolar originado por presión de la lesión (Nxumalo y Shear 1992). Hasta la actualidad se han publicado cuatro casos de presentación múltiple de quistes gingivales, lo cual demuestra su extremada rareza (Giunta 2002).

El **quiste de erupción** se presenta como una tumefacción fluctuante sobre la cresta alveolar, estando la mayor parte de la lesión confinada en el tejido blando. Aparecen con frecuencia en la zona de los incisivos, sobretodo en los lactantes. Su coloración suele ser ligeramente azulada (Seward 1973). A su vez el **quiste de la lámina dental del recién nacido** aparece como pequeñas tumoraciones blanquecinas en la cresta alveolar de lactantes, que no suelen requerir tratamiento alguno, ya que al igual que los quistes de erupción suelen evolucionar espontáneamente, rompiéndose antes de los tres meses de edad (Cataldo y Berkman 1968).

Por último cabe señalar que tanto el **queratoquiste odontogénico** como el **quiste glandular** pueden mostrar una imagen unilocular o multilocular en la exploración radiológica, pudiendo aparecer el primero radiológicamente como un quiste dentígero, radicular, peridontal lateral, primordial, residual, globulomaxilar y nasopalatino (Sciubba y cols. 2001).

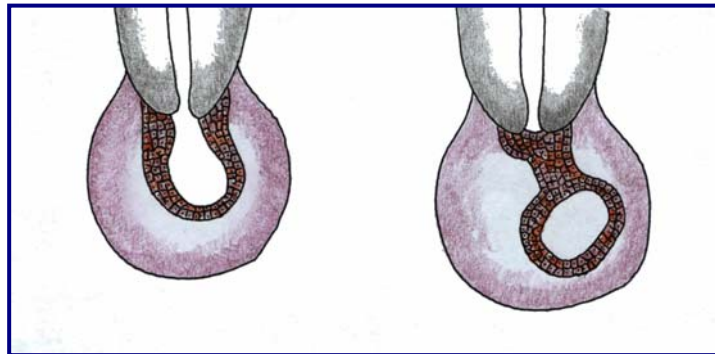
1.3.5.-Histopatología.

El **quiste paradental** o bucal mandibular infectado muestra una arquitectura histopatológica muy parecida a la del quiste periapical, presentando como característica principal una importante inflamación crónica mixta en la cápsula conjuntiva, y una continuación del epitelio quístico con el epitelio reducido del esmalte. El diagnóstico diferencial con el quiste dentígero se realiza mediante el estudio histológico (Ackermann y cols. 1987).

El estudio histopatológico del **quiste radicular** nos revela un epitelio plano no queratinizado de espesor variable que tapiza una cavidad, rodeado de una pared fibroconectiva que puede presentar un infiltrado inflamatorio además de células gigantes de cuerpo extraño junto a cristales de colesterol, que en ocasiones destruye al revestimiento epitelial quedando como remanente tejido de granulación. Entre las células inflamatorias presentes en el conectivo se pueden ver un mayor número de polimorfonucleares en la zona más cercana al epitelio, mientras que en la más alejada lo que predomina son los linfocitos. Las células que se encuentran migrando en el epitelio son polimorfonucleares en su mayoría.

Entre un 5-10% de estas lesiones quísticas presentan en el epitelio unas estructuras semicirculares llamadas cuerpos hialinos de Rushton, que se han considerado como un producto del epitelio odontogénico tanto de tipo queratinocítico (Rushton 1955), como no queratinocítico (Yamagushi 1980). Por otro lado se ha visto que ultraestructuralmente están constituidas por estructuras que pueden ser de origen endógeno o exógeno, rodeadas de capas concéntricas, las cuales se ha visto mediante microscopio electrónico de barrido que están conectadas mediante puentes intercelulares con las células epiteliales que las rodean, hecho que demuestra su origen a partir del epitelio odontogénico (Philippou y cols. 1990).

Respecto a la morfología que adopta este epitelio en relación al conducto radicular, se ha descrito dos tipos de lesiones, siendo un quiste “verdadero” si la luz de la lesión está rodeada totalmente de epitelio, mientras que si la cavidad esta abierta al canal radicular tendremos un quiste “en bahía” (Esquema 5). Este último parece cicatrizar mejor que un quiste verdadero después de realizar el tratamiento endodóntico del diente afectado (Simon 1980).



Esquema 5 : Representación del quiste en bahía y del quiste verdadero.

Se ha señalado en estas lesiones la presencia de fenómenos de metaplasia como son las células mucosas caliciformes y ciliadas entre las células epiteliales (García Pola y Bagan 1991), llegando a encontrarse hasta un 40% de quistes radicales con metaplasia mucosa (High 1986). Recientemente se ha estudiado la relación que existe entre estas células mucosas y las células vacuoladas o claras en los quistes radicales, llegando a

la conclusión que estas últimas representan una etapa en la génesis de las células mucosas (Slabbert 1995). Este autor señala que estas células claras no son equiparables a las que vemos en otras lesiones y restos odontogénicos como por ejemplo el quiste periodontal lateral, pues en estos casos no están en relación con las células mucosas.

El **quiste dentígero** presenta microscópicamente un epitelio plano estratificado no queratinizado con pocas capas de espesor, que se puede alterar si hay inflamación, convirtiéndose en hiperplásico, atrófico o ulcerado. Cuando la inflamación puede ser la causa de estas lesiones, y no un fenómeno posterior, se considera a éstas como una entidad clínica e histopatológica propia denominada *quiste dentígero inflamado*, de mayor tamaño por lo general que el quiste dentígero, y con predilección por los dientes retenidos anteriores (Main 1985; Benn y Altini 1996). Para otros autores el quiste dentígero inflamatorio supone una variante de los quistes dentígeros, con la peculiaridad de presentar áreas focales de hiperplasia epitelial asociados a las áreas de inflamación, la cual se dispone en ocasiones en banda subepitelial (De Juana y cols. 1998).

Se pueden ver al igual que en los quistes radicales cristales de colesterol, cuerpos hialinos de Rushton, y la presencia de células mucosas en el epitelio (Browne 1972).

El **queratoquiste odontogénico** se puede presentar de dos formas, el *paraqueratinizante* y el *ortoqueratinizante*. El primero tiene una luz ocupada por queratina, y un epitelio fino sin crestas interpapilares con escasez de células espinosas que además pueden tener vacuolas. En el estrato córneo las células queratinizadas pueden conservar sus núcleos. Se pueden encontrar proliferaciones a partir de la capa basal, pudiendo existir microquistes en las paredes, los cuales se han visto que son más numerosos en los queratoquistes del síndrome nevo basocelular. Por lo general hay ausencia de respuesta inflamatoria en la cápsula (Crowley 1992). Se ha identificado en estas lesiones la lactoferrina, viendo que su concentración está en relación con el número de neutrófilos presentes en el fluido, comprobándose que no ocurría igual con los quistes dentígeros y los radicales (Douglas y Craig 1989).

El tipo ortoqueratinizado tiene también un epitelio fino con una capa de células granulosas justo debajo de la capa queratinizada. Ha sido definido clínicamente como

un quiste dentígero que aparece con mayor frecuencia en la porción posterior del maxilar inferior, que muestra escasa agresividad a la exploración clínica, y que no se suele asociar al síndrome nevo basocelular (Wright 1981).

En el estudio del contenido de citoqueratinas de diferentes quistes odontogénicos se ha visto una maduración gradual de este en las células epiteliales a medida que migraban de la capa basal a capas superiores en los queratoquistes, y no así en los quistes radiculares y dentígeros. Además se ha encontrado una ausencia de las citoqueratinas típicas de los queratinocitos maduros que sugiere que en los queratoquistes no tiene lugar una verdadera queratinización (Hormia 1987).

Por el contrario se han detectado dos de estas citoqueratinas, en concreto la 10/11, en estos quistes, añadiendo los autores que estas diferencias pudieran deberse a las diferentes técnicas usadas. Sugieren que la aparente especificidad de los queratoquistes por la queratina 19 y la 10/11 es dependiente de la diferenciación celular más que del tipo de quiste o de su histogénesis. Además estos perfiles de la queratina no podrían diferenciarnos un queratoquiste inflamado que ha perdido sus características histológicas típicas y un quiste odontogénico que tiene epitelio queratinizado como consecuencia de una metaplasia (Matthews 1988).

En relación a la histopatología del **quiste periodontal** se observa un epitelio no queratinizado delgado que tiene un espesor de una a cinco células, con algunas células claras ricas en glucógeno (Rausmusson 1991). En ocasiones se pueden ver espesamientos o placas focales, los cuales tienen algunos rasgos de los restos de Serres. Además podemos detectar algunos de estos restos en la pared del quiste, lo que parece confirmar su origen a partir de los restos de la lámina dental (Wysocki 1980). Por el contrario hay autores que opinan que estos restos corresponden en realidad a extensiones del epitelio o de las placas (Altini y Shear 1992).

Esta lesión es monoquística, aunque en ocasiones es poliquística, por lo que se cree que esta variedad corresponde a la ya descrita como quiste odontógeno botrioide (Phelan 1988). Por otro lado se ha señalado que estas dos entidades no son totalmente sinónimas, ya que algunas variedades botrioides tienen un patrón histológico y un comportamiento biológico que les diferencian, al encontrarse en un estudio dos

variedades botrioides que tenían un epitelio estratificado y una mayor tendencia a la recidiva (Shear 1994).

Se piensa que la multilocularidad de estos quistes se debe a que varios racimos de restos de lámina dental sufren en primer lugar una degeneración quística, fusionándose posteriormente (Regezi y Sciubba 1999).

Las características histopatológicas del **quiste gingival** son similares a la del quiste periodontal lateral, mientras que el **quiste de erupción** presenta los mismos rasgos que el quiste dentígero. Por otro lado el **quiste de la lámina dental del recién nacido** muestra un revestimiento epitelial plano estratificado productor de queratina, por lo que la luz del quiste contiene queratina descamada.

Por último hay que señalar que el **quiste glandular** tiene en común rasgos histológicos con el quiste periodontal lateral y el quiste odontogénico botrioides, aunque tiene algunas características propias tanto histológicas como de comportamiento biológico por las que se le puede considerar como una entidad independiente de las otras (Gardner y cols. 1988). Sin embargo se ha publicado un caso de quiste odontogénico botrioides con presencia de células mucosas que recidivó varias veces, característica más propia de un quiste odontogénico glandular (Heikinheimo y cols. 1989).

Podemos observar un epitelio estratificado escamoso no queratinizado que puede tener espesamientos o placas, idénticos a los que se ven en el quiste periodontal lateral y en el quiste gingival del adulto. Dentro contiene pequeños microquistes que presentan productos de secreción positivos al PAS y al mucicarmin. Rodeando estas estructuras se disponen células epiteliales cilíndricas o cuboidales. Se observa también un infiltrado inflamatorio crónico en la pared conectiva, similar al que se encuentra en el quiste radicular. Podemos ver en ocasiones células mucosas, y calcificaciones irregulares en el conectivo, habiéndose publicado un caso con células fantasma, lo que enfatiza su carácter odontogénico (Ramer y col. 1997), y otro caso con un ameloblastoma asociado (Gadner y cols. 1988). Se ha dicho que su patrón histológico recuerda a un carcinoma mucoepidermoide quístico de bajo grado, resultando confuso la separación de ambas entidades (Waldron y Koh 1990), y que el nombre que mejor describe a esta lesión sería el de quiste odontogénico mucoepidermoide (Sadeghi 1991).

1.3.6.-Evolución y malignización.

Aunque la transformación ameloblastomatosa más esperada de un quiste odontogénico daría lugar a un ameloblastoma quístico (Leider y cols. 1985), se han documentado casos de ameloblastomas sólidos sobre quistes radiculares y dentígeros, y aunque se ha especulado que estos podrían provenir de remanentes de un germen dental, se ha postulado que el origen más probable sería a partir del epitelio del quiste (Holmlund y cols. 1991).

Parece que no hay razón teórica para que tal transformación neoplásica no tenga lugar, pues el epitelio del los quistes odontogénicos y del ameloblastoma, tanto quístico como sólido tienen la misma derivación embriológica (Lucas 1954).

Un estudio sobre 4.172 quistes odontogénicos ha demostrado un riesgo de malignización del 0,12% en general, aunque aumenta a un 0,65% cuando los quistes tienen epitelio estratificado queratinizado, y es de un 0,077% en quistes con epitelio estratificado no queratinizado, lo que confirma que existe una predisposición de transformación maligna de los quistes con epitelio queratinizado, muy especialmente si están expuestos a una infección crónica (Timosca y cols. 1995).

En relación al **quiste radicular** cabe destacar el trabajo de Gardner (1975) en el que documenta 25 casos de cambios malignos en quistes radiculares, y algunas publicaciones de quistes periapicales con proliferaciones tipo tumor odontogénico escamoso en sus paredes, aunque su número es muy escaso (Simon y Jensen 1985).

En un estudio sobre 100 quistes radiculares se han encontrado signos de displasia en 34 de ellos, y un carcinoma de células escamosas. Se discute si la inflamación está relacionada con los grados de atipia, no pudiendo ser demostrado (Schneider 1977). Este autor comenta que aunque se cree que las atipias en los quistes dentales no implican necesariamente un potencial premaligno, y que los casos publicados de carcinomas que asientan en los quistes odontogénicos son muy escasos, e incluso algunos no válidos por cuanto el carcinoma podría tener otro origen, y envolver

al quiste secundariamente, hay ciertas razones que según Schneider apoyan un cierto potencial maligno de los mismos:

1º.- Los casos de malignidad de quistes radicales podrían ser más frecuentes que lo esperado, posiblemente debido a que algunos carcinomas intraóseos que se cree que tengan un origen en la mucosa suprayacente tienen origen en un quiste intraóseo e involucran posteriormente la mucosa.

2º.- Está generalmente aceptado que hay tumores malignos que surgen en la pared de ciertos quistes, como los quistes del tracto tirogloso (Page y cols. 1974), y aunque el desarrollo de estos y de los quistes radicales es diferente, no se puede asumir que el comportamiento de ambos es totalmente diferente.

Se ha sugerido que la queratinización de estas lesiones podría representar un cambio premaligno temprano, como ocurre en el epitelio de la mucosa oral (Browne y Gough 1972). Schneider parece confirmarlo al encontrar que el 50% de los casos que presentaban atipias moderadas tenían paraqueratosis, mientras que solo un 6% de los casos que no las presentaban tenían paraqueratosis.

Los **quistes dentígeros** de larga evolución presentarán a veces áreas de queratinización o cambios premalignos de su revestimiento epitelial, pudiéndose desarrollar sobre ellos un ameloblastoma, un carcinoma mucoepidermoide o un carcinoma escamoso (Johnson y cols. 1994).

Diversos estudios informan que el 15-30% de todos los ameloblastomas surgen en la pared de un quiste dentígero (Stanley y Diehl 1965). A su vez una revisión de la literatura inglesa desde 1947 hasta 1990 muestra 54 casos de carcinoma sobre quistes dentígeros (Maxymiw y Wood 1991), aunque solo 19 de estos casos satisfacen el criterio de Gardner, el cual postula que la única prueba irrefutable de que un carcinoma se ha originado sobre un quiste odontogénico es la demostración de la transición de células del quiste a células del carcinoma (Gardner 1975).

Hay resultados inmunohistoquímicos que señalan que los quistes dentígeros, y no otros tipos, expresaban la citoqueratina 18 con cierta variabilidad, al igual que

algunos casos de ameloblastomas. Sugieren los autores que esta expresión podría estar relacionada con la posible transformación ameloblastomatosa en el quiste (Hormia y cols. 1987).

El **queratoquiste odontogénico** es una lesión que se caracteriza por tener un potencial de crecimiento y un índice de recidiva más cercano a los de un tumor que a los de un quiste, lo que implicará una serie de consideraciones a tener en cuenta a la hora de realizar el tratamiento y el posterior seguimiento del paciente afectado.

Así se ha detectado en estas lesiones una alta expresión para el MDM2, gen implicado en la regulación del crecimiento celular, al igual que el p53, mayor incluso que en otros tumores odontogénicos (Carvalhais y cols. 1999).

Su notable potencial de crecimiento, mayor que el de los otros quistes odontogénicos, le confiere un comportamiento biológico parecido al de una neoplasia benigna. Mediante citofotometría del ADN se ha visto que este crecimiento no se debe solo al epitelio, sino también a la pared conectiva, al comparar esta con la de un quiste radicular, adjudicando un papel más activo a este tejido en la expansión del queratoquiste (Scharfetter y cols. 1989). Por otro lado se ha estudiado la presencia y posible función de los glicosaminoglicanos en los quistes odontogénicos, encontrándose una mayor cantidad de heparan sulfato en los queratoquistes que en las otras lesiones. Se ha sugerido que el paso de las cadenas de glicosaminoglicanos a la luz de los quistes contribuye de manera significativa al aumento de la presión hidrostática y osmótica y por consiguiente al crecimiento expansivo de la lesión (Smith y cols. 1988).

Otras razones que expliquen la gran tendencia a la recidiva de los queratoquistes odontogénicos son el índice mitótico y la producción de factores de reabsorción ósea por parte del epitelio quístico, la facilidad de que queden remanentes de la lesión después del acto quirúrgico debido a que el conectivo es muy fino y friable y a la posibilidad de que hayan quistes satélites en el hueso adyacente (Regezi y Sciubba 1999).

Su tasa de recidiva es del 25 al 60%, excepto para la variante ortoqueratinizada, que no supera el 5%. Esta gran diversidad de datos entre los estudios de diferentes autores puede deberse a los distintos periodos de seguimiento realizados, en los que se

ha podido apreciar que la tasa de recidiva aumenta con el número de años del periodo de seguimiento (Shear 1994).

A pesar de lo comentado, la transformación maligna de esta lesión es extremadamente rara, habiendo sido documentados 15 casos de carcinomas de células escamosas sobre queratoquistes, y teniendo en cuenta los datos clínicos y radiológicos en todos los casos, su diagnóstico histopatológico fue inesperado (Makowski y cols. 2001).

Se han publicado 9 casos de queratoquistes odontogénicos periféricos, aunque debido a que su comportamiento no fue agresivo, se duda si esta forma periférica y la central son variantes de la misma entidad (Ide y cols. 2002 b).

1.3.7.-Tratamiento.

Respecto al tratamiento del **quiste radicular** cabe reseñar la controversia existente sobre si el tratamiento endodóntico correcto de la pieza afectada lleva a la curación o si es necesario realizar la enucleación quirúrgica. Diversos estudios han encontrado que mediante tratamiento de conductos el 85-90% de las lesiones periapicales se resolvían, de lo cual se deduce que no solo los granulomas sino también los quistes son susceptibles de curación mediante un tratamiento endodóntico convencional (Sanchís y cols. 1997).

El tratamiento a realizar en el caso del **quiste dentígero** es la enucleación. Aunque son numerosas las indicaciones que justifican la extirpación de dientes incluidos, hay estudios recientes que indican que las secuelas patológicas ocasionadas por estas retenciones son bajas, y que hay una cierta proporción de terceros molares incluidos que erupcionan tardíamente. Hay que destacar que la incidencia de quistes y tumores en terceros molares impactados es del 3,1% (Guven y cols. 2000), por lo que la mayor parte de los investigadores piensan que la extirpación profiláctica es el mejor tratamiento.

En el caso del **queratoquiste odontogénico** se deberá realizar la enucleación quirúrgica y en los de mayor tamaño o inaccesibles mediante la cirugía conservadora, se planteará la resección en bloque.

La enucleación quirúrgica del **quiste periodontal lateral** puede respetar los dientes adyacentes, siendo su recidiva rara. En el caso del quiste botrioide el legrado será minucioso. Es importante señalar que aunque radiográficamente sea la lesión unilocular, puede ser histológicamente multilocular, como demuestra un estudio de 10 casos que recidivaron, de los cuales en 8 se apreció esta disposición histopatológica, por lo que recomiendan los autores el seguimiento de estos casos durante unos años (Greer y Johnson 1988).

Tanto el **quiste de erupción** como el de la **lámina dental del recién nacido** no suelen requieren tratamiento, pues tienen buena evolución normalmente. El **quiste gingival** tampoco entraña ningún problema, pues no tiene tendencia a recurrir.

Es importante reseñar que el patrón de crecimiento del **quiste odontogénico glandular** es mucho mayor que el del quiste periodontal. Se ha señalado que a pesar de su aspecto unilocular en algunos casos es multilocular y por ello su tasa de recidiva aumenta, por lo que se debe considerar a este quiste como una lesión localmente agresiva. Se ha estimado que su recurrencia está entre el 20 y el 25% aproximadamente (Piloni y cols. 2000). Por ello se recomienda que la exéresis quirúrgica sea cuidadosa. Destaca en la literatura un estudio que muestra como 3 de los 10 casos por ellos seguidos recidivaron (Patron y cols. 1991), y otro más reciente sobre 24 casos, de los cuales recidivaron 6 (Ramer y cols. 1997).

1.4.-Tumores odontogénicos.

1.4.1.-Concepto y clasificación.

Los tumores odontogénicos son procesos proliferativos de tipo tumoral, de pronóstico variable, que se originan a partir de células implicadas en los procesos de formación y desarrollo de los dientes. Pueden surgir durante el proceso de la odontogénesis o después de finalizada a partir de vestigios de estos tejidos, por lo que son exclusivos de los maxilares, apareciendo sobretudo a nivel óseo y más raramente en la encía.

Estas lesiones son poco frecuentes, habiendo estudios que encuentran que éstas lesiones suponen el 1,11% del conjunto de las neoplasias bucales en una muestra de Canada (Daley y cols. 1994), el 1,3% (Regezi y cols. 1978) en EEUU, llegando hasta el 19% en una muestra africana (Odukoya 1995). Dentro de estas lesiones podemos encontrarnos desde proliferaciones hamartomatosas hasta verdaderas neoplasias malignas con capacidad de metastatizar, aunque la mayor parte son de curso clínico benigno.

Es en 1827 cuando por primera vez se describe la clínica de siete ameloblastomas, y unos años después Wedl describe su patrón histológico (Cusak 1965). Broca en 1868 hace la primera clasificación de los tumores odontogénicos al dividirlos en sólidos y quísticos, y posteriormente Bland-Sutton en 1888 los divide en tumores odontogénicos derivados del órgano adamantino y los derivados de la papila dental (Pindborg 1994). A mediados del siglo XX se diferencia entre tumores odontogénicos epiteliales, mesenquimales y mixtos (Thoma y Goldman 1946). Gorlin, Chaudhry y Pindborg en 1961 proponen la clasificación que será tomada como base para la realizada por la OMS (Pindborg y cols. 1971) en la que distingue dentro de los epiteliales los que tienen inducción mesenquimal y los que no. Recientemente la OMS propone la actual clasificación (Kramer y cols. 1993), que ha sido ampliamente aceptada, si bien es sabido que no hay una clasificación que sea universalmente aceptada. No obstante será la que nosotros utilicemos en nuestro trabajo (Tabla 5).

TUMORES ODONTOGÉNICOS	
BENIGNOS	<i>Epiteliales sin ectomesénquima:</i> Ameloblastoma Tumor odontogénico epitelial calcificante (tumor de Pindborg) Tumor odontogénico escamoso Tumor odontogénico de células claras
	<i>Epiteliales con ectomesénquima:</i> Fibroma ameloblástico Fibrodentinoma ameloblástico Fibroodontoma ameloblástico Odontoameloblastoma Odontoma Tumor odontogénico adenomatoide Quiste odontogénico epitelial calcificante
	<i>Ectomesenquimales con o sin inclusión de epitelio odontogénico:</i> Fibroma odontogénico Mixoma odontogénico Cementoblastoma
MALIGNOS	<i>Carcinomas odontógenos:</i> Ameloblastoma maligno Carcinosarcoma ameloblástico Carcinoma primitivo intraóseo Variantes malignas de otros tumores odontogénicos epiteliales Quistes odontogénicos con cambios malignos <i>Sarcomas odontogénicos:</i> Fibrosarcoma ameloblástico Fibrodentino y fibroodontosarcoma ameloblástico Carcinosarcoma odontogénico Mixosarcoma odontogénico

Tabla 5: Clasificación de los tumores odontogénicos.

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación en la que se incluye la aparición o no de inducción dentaria (Torres-Lagares y cols. 2001). Por otro lado, es de esperar que en un futuro se desplace el tumor odontogénico de células claras al grupo de los carcinomas odontogénicos, y que se incluya en la clasificación al tumor odontogénico epitelial combinado (Junquera y cols. 1997). Philipsen y Reichart (2002) proponen incluir al tumor odontogénico adenomatoide entre los tumores odontogénicos epiteliales sin ectomesénquima, pues su estroma no está compuesto por ectomesénquima odontogénico, sino por tejido fibroso maduro, y la dentina que se encuentra en ocasiones, es de tipo displásica, no pudiendo ser considerada como tejido dental duro verdadero.

Se ha llegado a defender que estas lesiones son en realidad variedades de una misma lesión, y que se diferenciaban dependiendo del momento evolutivo (Eversole y cols. 1971), aunque hoy se piensa que son patologías distintas (Slootweg 1981).

En relación con la clínica de estos tumores cabe señalar que generalmente son asintomáticos, pudiendo causar en ocasiones movimientos dentarios, expansión de corticales y pérdida ósea. Los datos clínicos junto con la edad del paciente, la localización de la lesión y la imagen radiográfica nos van a dar una información muy valiosa para realizar un correcto diagnóstico diferencial de estas lesiones.

El estudio histológico de estas lesiones nos muestra como intentan emular en su desarrollo las células y tejidos de los cuales proceden, dando lugar a tejidos blandos como la pulpa o duros como el esmalte, dentina y cemento. En cada tipo de tumor se pueden ver múltiples variantes y patrones, pero generalmente con el mismo comportamiento biológico. Se puede decir en general que cuanto más precoz es la fase odontogénica de la que derivan estos tumores, mayor tendencia recidivante mostrará la neoplasia consolidada (Spouge 1967). Así serán más difíciles de tratar los tumores epiteliales sin ectomesénquima y los epiteliales con ectomesénquima sin tejidos duros que los que derivan de una fase odontogénica más avanzada.

Muy esquemáticamente vamos a citar algunos aspectos clinico-patológicos de estos tumores que tienen mayor relación con el hilo conductor de nuestro trabajo, el epitelio estomodéico con sus distintos derivados.

1.4.2.-Etiología.

Se han descrito una serie de factores causantes como los traumatismos dentarios o maxilo-mandibulares en algunos tumores como los **odontomas** (Gascon y cols. 1987), las infecciones dentarias, sobretodo en el **fibroma ameloblástico** (Trodahl 1972), y la retención de dientes, patología de elevada frecuencia en el canino superior y tercer molar inferior, de tal modo que son estos dientes los que más frecuentemente se asocian a tumores odontogénicos.

1.4.3.-Histogénesis.

Se ha especulado que el **ameloblastoma** puede proceder de restos de la lámina dental, del epitelio interno del órgano del esmalte, del epitelio reducido del esmalte, de restos de Malassez, de la capa de células basales de la mucosa bucal, del folículo dental, y a partir de quistes odontogénicos preexistentes que sufren una transformación neoplásica (Sapp y cols. 1998).

En relación al **tumor odontogénico epitelial calcificante** se han barajado distintas procedencias como los restos epiteliales de la lámina dental y/o del epitelio reducido del esmalte y la capa basal del epitelio gingival, aunque actualmente se apoya la teoría de su origen a partir de células del estrato intermedio (Sapp y cols. 1998).

El **tumor odontogénico escamoso** y el de **células claras** podrían provenir de restos de la lámina dental y de Malassez.

El **fibroma ameloblástico**, el **tumor odontogénico adenomatoide** y el **quiste odontogénico calcificante** parecen provenir del órgano del esmalte o epitelio reducido. Se ha llegado a pensar que el primero es una forma inmadura del odontoma (Slootweg 1981), aunque hoy en día se considera una lesión independiente (Gardner 1984).

Un estudio donde se analizaron la expresión de citoqueratinas y la glicoproteína tenascina-C en el **quiste odontogénico calcificante** ha mostrado un patrón parecido al descrito durante el desarrollo embriológico de muchos órganos tales como el diente, lo cual parece revelar que esta lesión representa una aberración en la formación del diente (Lukinmaa y cols. 1997).

Por otro lado el **fibrodentinoma ameloblástico**, el **fibroodontoma ameloblástico**, el **odontoameloblastoma** y el **odontoma** surgirían debido a un fenómeno abortivo en la inducción entre el epitelio y el ectomesénquima durante la odontogénesis (Van Wyk y van Vyver 1983).

El **mixoma odontogénico**, al igual que el **fibroma odontogénico**, derivan del mesénquima primitivo (Llanes y Calatrava 1982)

1.4.4.-Incidencia y localización.

Los aspectos sobre incidencia y localización de estos tumores odontogénicos que estamos detallando se reflejan en la Tabla 6, que especifica localización, sexo, edad, incidencia relativa y procedencia de estos datos.

1.4.5.-Clínica y radiología.

Se puede clasificar clínicamente al **ameloblastoma** en uniuístico, poliuístico y periférico. El *uniuístico* representa un 5% de todos los ameloblastomas (Shteyer y cols. 1978), estando la mayoría asociados a quistes dentígeros (Robinson y Martinez 1977), y es asintomático, diagnosticándose como un hallazgo radiológico. El *poliuístico* debido a su lento crecimiento, tiene tendencia a expandir las corticales óseas, y no produce signos clínicos en sus estadios más precoces (Nastri y cols. 1995), siendo la reabsorción de raíces un hallazgo frecuente, llegándose a ver hasta en un 81% de los casos (Struthers y Shear 1976). Su imagen radiográfica es característica, teniendo aspecto de pompas de jabón o panal de abejas, con bordes bien definidos y escleróticos. El *periférico* es un tumor extraóseo, poco frecuente, que se presenta el doble de veces en la mandíbula que en el maxilar superior, pudiendo estar la mucosa suprayacente eritematosa o ulcerada (Nauta y cols. 1992).

Se ha señalado que algunos casos asintomáticos de pequeño tamaño en pacientes mayores de 50 años que son diagnosticados como ameloblastomas periféricos son en realidad hamartomas odontogénicos (Ide y cols. 2002).

<i>Tumor</i>	<i>Incidencia</i>	<i>Localización</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Autor(es)</i>
Ameloblastoma	(1) 13,52 (2) 11 (3) 36,5 (4) 62,19	88% max. inf. (a) 75%molares inf. y rama ascendente (b)	V=H (c) Periférico V>H (e)	Uniquístico: 16-20 años (d) Poliquistico: 20-50 años (b) Periférico: 16-92 años (edad media 50) (f)	(a) Waldron y El-Mofty 1987 (b) Minderjahn 1979 (c) Kameyama y cols. 1987 (d) Girod y cols. 1993 (e) Philipsen y cols. 2001 (f) Nauta y cols. 1992
Tumor odontogénico epitelial calcificante	(1) 1,28 (2) <1 (3) 1.5	68% maxilar inferior zona posterior (periférico zona ant.)	V=H	20-60 años (edad media 40) Periférico: 31 años	Franklin y Pindborg 1976 Junquera y cols. 1995
Tumor odontogénico escamoso	(1) 0	Max. sup.= max. inf. Max. sup: zona ant. Max. inf: zona post.	V>H	Edad media 35 años	López-Arranz y cols. 1995
Tumor odontogénico de células claras	(1) 0	Maxilar inferior > Maxilar superior	V=H	Edad media 43 años	Milles y cols. 1993
Fibroma ameloblástico	(1) 1,53 (2) 2 (3) 4,5	80% en maxilar inferior	V=H	1ª y 2ª décadas Edad media 14 años	Trodahl 1972
Fibrodentinoma ameloblástico	(1) 0	Maxilar inferior Zona posterior	V=H	1ª y 2ª décadas	Minderjahn 1979
Fibroodontoma ameloblástico	(1) 3,06 (2) 2 (3) 1 (4) 1,22	Maxilar inferior Zona posterior	V>H	1ª y 2ª décadas	Minderjahn 1979
Fibrosarcoma ameloblástico	(1) 0	Maxilar inferior Zona posterior	V=H	Edad media 27 años	Muller y cols. 1995 Huguet y cols. 2001
Odontoameloblastoma	(1) 0	Maxilar inferior Zona posterior	V=H	1ª y 2ª décadas	La Briola y cols. 1980
Odontoma Compuesto	(1) 32,65 (2) 37 (3) 9 (4) 6,1*	Maxilar superior Zona anterior	V=H	2ª década	Hisatomi y cols. 2002
Odontoma complejo	(1) 18,88 (2) 30 (3) 9 (4) 6,1*	Maxilar inferior Zona posterior	V=H	2ª década	Hisatomi y cols. 2002
Tumor odontogénico adenomatoide	(1) 3,32 (2) 3 (3) 2,5 (4) 3,66	Maxilarsuperior Zona anterior	H>V	2ª década	Philipsen y cols. 1991
Quiste odontogénico calcificante	(1) 4,59 (2) 2 (3) 1 (4) 2,44	Max. sup. = max. inf. Zonas anteriores al primer molar	V=H	Edad media 30 años	Buchner 1991 Buchner y cols. 1991
Fibroma odontogénico	Central (1) 4,85 (3) 4,5 (4) 3,66 periférico (1) 8,93	Max. sup.= max. inf. Zonas anteriores al primer molar Periférico: Max. inf. >max. sup.	H> V Periférico V=H	Edad media 39 años Periférico: edad media 37 años	Handlers y cols. 1991 Buchner 1989
Mixoma odontogénico	(1) 5,1 (2) 3 (3) 12,5 (4) 1,22	Maxilar inferior Zona posterior	V≥H	Jóvenes y edad media	Hernández y cols. 2001

Tabla 6: Tumores odontogénicos: incidencia y aspectos clínicos generales.

(1) Daley y cols. 1994; (2) Regezi y cols. 1978; (3) Gunham y cols. 1990; (4) Wu y Chan 1985.

* el dato incluye al odontoma complejo y al compuesto.

El **tumor odontogénico epitelial calcificante** puede aparecer de forma intraósea (94%) o extraósea (6%) (Cheng y cols. 2002), siendo la imagen radiotransparente difusa con manchas tenues de calcificaciones (Franklin y Pindborg 1976). El estudio radiográfico junto con el microscópico nos puede ayudar a realizar un primer diagnóstico diferencial entre este tumor y el ameloblastoma, pues las características clínicas y epidemiológicas de ambos se parecen en gran medida.

El **tumor odontogénico escamoso** puede ser central o periférico (Pullon y cols. 1975). El paciente suele referir que en los últimos años ha notado tumefacción indolora y también aparición de movilidad en algún diente. Así mismo, si la lesión está localizada coronalmente a los ápices de los dientes afectados, se puede observar la separación de sus coronas. Su imagen radiográfica es radiolúcida unilocular o multilocular, con un borde borroso, no presentando generalmente rizolisis (Carr y cols. 1981). En ocasiones es frecuente encontrarlo con imagen en semiluna asociada a la raíz dental, pudiendo simular un defecto periodontal (Haghignat y cols. 2002).

A la clínica y radiología normal de los tumores odontogénicos hay que añadir en el **tumor odontogénico de células claras** la posible presencia de metástasis ganglionares regionales (Hansen y cols. 1985; Milles y cols. 1993), y en pulmón (Bang y cols. 1989).

El **fibroma ameloblástico**, conocido como el "ameloblastoma de los niños", tiene un crecimiento lento, estando en el 75% de los casos la lesión asociada a inclusiones dentarias, siendo este el motivo de consulta normalmente, a pesar de que puede causar expansión de corticales y separación de raíces (Baroni y cols. 1992). Radiográficamente se observa una imagen unilocular o multilocular de bordes bien definidos.

El **fibroodontoma ameloblástico** se asocia con frecuencia a un diente no erupcionado y raramente presenta dolor. La imagen radiológica es mixta, y suele presentar una cápsula que hace más fácil su enucleación.

El **odontoma** está muchas veces asociado a un diente no erupcionado. Radiograficamente se puede observar los mismos estadios que un diente en desarrollo,

siendo al principio radiotransparente debido a la reabsorción ósea, pasando a ser una imagen mixta debida a la calcificación parcial y llegando a ser radiopaca finalmente. Este último estadio es el que se ve con mayor frecuencia, ya que los otros dos no se manifiestan clínicamente (Hisatomi y cols. 2002).

El **tumor odontogénico adenomatoide** está normalmente asociado a un diente impactado, tiene un crecimiento lento que no infiltra al hueso y tiende a desplazar los dientes en lugar de producir reabsorción de raíces (Philipsen y cols. 1991). Recientemente se han descrito dos tipos: el folicular, que supone el 75% de todos ellos, y el extrafolicular, a modo de quiste radicular. También puede aparecer de forma periférica, con un aspecto clínico de fibroma gingival. En la forma folicular el 60% de los tumores están asociados a caninos permanentes y solo el 3% a terceros molares, quedando esta diferencia de frecuencias como cuestión sin resolver (Philipsen y cols. 1992).

El **quiste odontogénico calcificante**, presenta en la mitad de los casos dientes no erupcionados y reabsorción de raíces (Nagao y cols. 1983). Su imagen radiográfica suele ser de radiotransparencia unilocular, pudiendo ser multilocular (McGowan y Browne 1982), y contiene manchas radioopacas difusas si las calcificaciones son del tamaño suficiente. Puede ser intraóseo (Buchner 1991) o extraóseo (Buchner y cols. 1991), con una proporción de 5:1 a favor del primero (Orsini y cols. 2002).

Se puede asociar a un odontoma (Hirshberg y cols. 1994) o con menos frecuencia a otros tumores odontógenos. Se ha especulado sobre si estos tumores se originan a partir del epitelio del quiste, o si este es secundario. Un estudio de la pared de tejido conectivo de los mismos sugiere que la lesión primaria es el quiste, pues se hallaron en esta pared restos epiteliales formando islas, o bien quistes satélites, independientes de la lesión pero con sus mismas características (Takeda y cols. 1990). Contrariamente hay autores que opinan que cuando esta lesión se asocia al odontoma, es el primero el que surge en el segundo, de modo similar a como surge un quiste dentígero en un diente (Hong y cols. 1991).

El **mixoma odontogénico** tiene un crecimiento lento y es asintomático en su inicio, presentando una imagen radiotransparente que varía desde lesiones de aspecto quístico, hasta otras multiquísticas de mayor tamaño (Peltola y cols. 1994), al igual que

ocurre con el **fibroma odontogénico** periférico y central, pudiéndose ver en este último reabsorción radicular (Handlers y cols. 1991).

1.4.6.-Histopatología.

En el **ameloblastoma** tipo unikuístico se han descrito tres patrones histológicos: la *variante inicial* como una proliferación ameloblástica en el revestimiento de un quiste odontogénico, la *variante intraluminal* o intraquistica si el epitelio ameloblástico tiene proyecciones papilares hacia la luz y el *patrón mural* cuando el epitelio penetra en la pared conjuntiva del quiste. Los mismos autores que describen estos patrones señalan que solo un pequeño número de ameloblastomas unikuísticos de su muestra estaban en verdadera relación con la corona de dientes incluidos, destacando que no existe evidencia para afirmar que la lesión quística es anterior al desarrollo del ameloblastoma unikuístico (Ackermann y cols. 1988).

El ameloblastoma de tipo polikuístico esta constituido por un epitelio en el cual los núcleos de la capa de células basales sufren el proceso de polarización inversa al desplazarse desde la membrana basal al extremo opuesto, recordando a las células del epitelio del esmalte interno antes de transformarse a ameloblastos presecretorios. Inmunohistoquímicamente se ha visto que sus células no expresan tinción para proteínas de esmalte como la amelogenina y enamulina, a diferencia de otros tumores odontogénicos como el TOEC, el TOA y el COC, lo que implica que no han madurado quizás debido a que en el ameloblastoma no se producen tejidos calcificados o dentinoides (Saku y cols. 1992), excepto cuando se asocia a un odontoma, constituyendo un odontoameloblastoma, donde se identifica tanto esmalte como dentina. Se han publicado 11 casos de ameloblastomas con presencia de dentina, sugiriéndose denominaciones como “dentinoameloblastoma” y ameloblastoma adenoideo con tejido dentinoide (Matsumoto y cols. 2001).

Se han descrito diferentes tipos histológicos, aunque se ha visto que no tienen relevancia clínica. El más frecuente es el *folicular*, donde el epitelio forma islotes que recuerdan al órgano del esmalte, en cuyo interior se ha visto que las células que se asemejan al retículo estrellado sintetizan la mayor parte de interleuquina-1 α y interleuquina-6 que son los responsables de la reabsorción ósea (Pripatnanont y Meghji

1995). En ocasiones hay una degeneración quística de las islas foliculares, constituyéndose el llamado *patrón quístico*. Otras veces estas células centrales pueden cargarse de queratina o bien formar perlas, en cuyo caso tendremos un *patrón acantomatoso*. Cuando las células centrales aparecen densamente cargadas con gránulos eosinófilos tenemos el *patrón de células granulosas* (Hartman 1974). Si el epitelio no constituye islotes, sino una red, tenemos un *patrón plexiforme* (Gardner y Corio 1984), donde las células basales carecen de polarización inversa. Con menor frecuencia está el *patrón de células basales*, donde no hay células centrales y el *desmoplásico*, en el que el conjuntivo está formado por tejido fibroso muy denso y de tipo cicatrizal (Beckley y cols. 2002).

Se han estudiado distintos factores implicados en apoptosis, proliferación celular y ciclo celular en ameloblastomas, encontrándose mayor número de cuerpos apoptóticos en las formas benignas que en las malignas, y en el patrón granular que en los otros tipos de ameloblastoma, por lo que se ha sugerido que la apoptosis podría jugar un papel importante en la diferenciación tisular y/o la oncogénesis en el epitelio odontogénico (Kumamoto 1997).

El ameloblastoma periférico se asemeja microscópicamente al patrón folicular de la forma multiquística en su variante acantomatosa o el patrón quístico (Philipsen y cols. 2001).

El **tumor odontogénico epitelial calcificante** esta constituido por una proliferación de células de epitelio odontogénico que podrían adoptar cuatro patrones histológicos, formado el más frecuente por capas de células poliédricas con puentes intercelulares, multinucleación y pleomorfismo, aunque raramente se ven figuras mitóticas. El segundo patrón adoptaría un aspecto cribiforme, mientras el tercero se caracteriza por la presencia de células gigantes, y el cuarto por adoptar un aspecto de tumor de glándulas salivares (Ai-Ru y Jian 1982).

Estas células son capaces de segregar una sustancia eosinófila que se tiñe con Rojo Congo y con Tioflavina T, cuya naturaleza se cree que pueda ser amiloide y formas anormales de degeneración de la matriz del esmalte, queratina o lámina basal

(El-Labban y cols. 1983). Este material esta dentro y fuera de las células epiteliales, junto a calcificaciones esféricas (anillos de Liesegang) responsables de las radiopacidades.

Se ha visto mediante microscopía óptica y electrónica que las calcificaciones esféricas se encuentran rodeadas de una capa basófila positiva para la tinción Tricómica de Masson y que corresponde a colágeno calcificado procedente de la degradación de la lámina basal de las células epiteliales. El resto de las calcificaciones corresponderían a fibras colágenas semejantes al tejido cementoide (El-Labban 1990). Por otro lado se ha sugerido que el material calcificado tipo amiloide produciría un estímulo sobre las células del estroma tumoral, que se diferenciarían produciendo una matriz de colágeno que se calcificaría posteriormente (Slootweg 1991).

Los anteriores estudios parecen indicar que este tumor tiene más en común con los tumores epiteliales odontogénicos con inducción mesenquimal de lo que se había considerado en un principio (Junquera y cols. 1995).

Por otro lado se ha demostrado inmunohistoquímicamente en estos tumores y en el quiste odontogénico calcificante que el material amiloide, las células fantasmas y las células que las rodean contienen gran cantidad de amelogeninas, mientras que las calcificaciones no lo hacen, sugiriéndose que en los materiales homogéneos de estos dos tumores podría ocurrir una biosíntesis de amelogeninas. También se ha detectado estas proteínas de esmalte en las células tumorales de otros tumores odontogénicos como el ameloblastoma, el tumor odontogénico adenomatoide, el tumor odontogénico escamoso, el fibroma ameloblástico y muy intensamente en los ameloblastos reducidos del odontoma (Mori y cols. 1991).

En ocasiones se ven células epiteliales con citoplasma claro, que cuando predominan en el epitelio, tenemos una variante, que es frecuente en las lesiones extraóseas, las cuales tienen menos tendencia a la calcificación (Hicks y cols. 1994). Cuando estas células claras aparecen en grupos, pueden dificultar el diagnóstico al confundirse con un tumor de glándulas salivares.

El estudio microscópico del **tumor odontogénico escamoso** nos muestra islotes de epitelio plano estratificado sobre un conjuntivo fibroso y de más celularidad que en

los ameloblastomas. La capa basal está formada por células cuboidales aparentemente inactivas, característica que también ayuda a diferenciarlo de los ameloblastomas, cuyas células basales se disponen en empalizada (Haghighat y cols. 2002). Los islotes tienen en su parte central microquistes y algunas calcificaciones. En algunos casos es necesario realizar un diagnóstico diferencial con restos odontogénicos proliferativos que en ocasiones se ven en los quistes periapicales (Monteil y Terestri 1985).

El **tumor odontogénico de células claras** muestra presencia de vacuolas y de abundante glucógeno intracitoplasmático, emulando a los ameloblastos presecretorios, siendo la causa de su aspecto claro (Eversole y cols. 1985). El diagnóstico diferencial será llevado a cabo con otros tumores que presenten un componente de células claras como el tumor odontogénico epitelial calcificante de células claras, el ameloblastoma y el carcinoma mucoepidermoide central..

El estudio anatomopatológico del **fibroma ameloblástico** revela un epitelio que forma cordones delgados que se asemejan a la lámina dental y al periodo de caperuza y campana de la odontogénesis precoz, presentando células cúbicas en el exterior y células que recuerdan al retículo estrellado en el interior, sobre un fondo de tejido conjuntivo con fibroblastos ampliamente separados, similar a la papila dental, sin formación de odontoblastos. Es importante señalar que aunque los fibroblastos estén separados, el estroma presenta una mayor celularidad que otros tumores en los que no está involucrado el ectomesénquima, como es el caso del ameloblastoma (Trodahl 1972). Desde un punto de vista histológico se debe realizar un diagnóstico diferencial con la hiperplasia fibrosa del saco folicular, lesión que en ocasiones presenta proliferación de restos odontogénicos.

A menudo rodeando el epitelio hay zonas de hialinización con calcificaciones focales asociadas. En un intento de determinar las interacciones entre el epitelio y el mesénquima que se producen en los tumores odontogénicos se estudió las proteínas de la matriz extracelular, no encontrándose los colágenos del tipo 5 y 6, componentes de la matriz orgánica de la dentina y el hueso, demostrándose así la falta de formación de tejidos duros en este tumor. También se diferencian en este estudio el estroma tumoral del sano, viendo como restos epiteliales invaden éste último, pudiendo inducir nuevas formaciones tumorales (Becker y cols. 1992).

Otro estudio inmunohistoquímico reveló la existencia de dos tipos de células epiteliales, células odontogénicas indiferenciadas y células ameloblastomatosas, con el fin de determinar dos tipos histológicos con distintos pronósticos (Tatemoto y cols. 1988).

El **fibrodentinoma ameloblástico** se caracteriza por la proliferación de células epiteliales y mesenquimales productoras de dentina. A diferencia del epitelio que está en contacto con la zona hialina, el epitelio adyacente al material dentinoide está formado por células ameloblásticas cuboideas a modo de epitelio diferenciado. También se ha encontrado en el material dentinoide células atrapadas sugiriendo que son odontoblastos abortados, de lo cual se ha concluido que todos estos fenómenos son inducciones epitelio-conectivas que han fracasado en el intento de formar tejidos dentarios (Van Wyck y Van der Vyver 1983).

El **fibroodontoma ameloblástico** es una combinación del fibroma ameloblástico y del odontoma complejo, mostrando sus células todas las fases del desarrollo del diente y producción de esmalte y dentina (Slootweg 1980).

Por otro lado el **odontoameloblastoma** está constituido por un ameloblastoma y un odontoma complejo, donde hay epitelio y ectomesénquima odontogénicos, siendo este último el que ha inducido la formación de dentina y esmalte (Gupta y Gupta 1986). También se han descrito células con contenido melanótico (Takeda y cols. 1989), las cuales también se han descrito en los queratoquistes, el quiste odontogénico calcificante y el fibroodontoma ameloblástico.

El **odontoma** se considera más una lesión hamartomatosa que una neoplasia, debido a que se presenta la mayoría durante el periodo de desarrollo dental y que alcanzan un tamaño fijo. Si aparecen estructuras individuales de diente, tenemos un *odontoma compuesto*. Pero si el esmalte, la dentina y el tejido pulpar están desorganizados, tenemos un *odontoma complejo*. En ambas formas podemos encontrar epitelio reducido del esmalte, ameloblastos secretores, odontoblastos funcionales, abundantes residuos odontógenos y tejidos calcificados en los que se detectan calcificaciones concéntricas o anillos de Liesegang, y material amiloide producido por células fantasma (Piattelli y Tripsi 1992).

El **tumor odontogénico adenomatoide** muestra una cápsula externa de tejido conjuntivo fibroso que rodea una formación nodular de células epiteliales fusiformes que suelen estar de forma arremolinada. También hay estructuras ductales formadas por células epiteliales cilíndricas con depósitos de material eosinófilo positivo para el ácido peryódico-Shiff, considerándose una forma de membrana basal. En ocasiones se ven calcificaciones, que es en realidad amiloide calcificado, y material hialino difuso (Philipsen y cols. 1991).

Hay autores que opinan que se debería considerar a esta lesión como un hamartoma más que un tumor benigno (Courtney y Kerr 1975). Así no se ha encontrado expresión para el gen MDM2, implicado en otros tumores odontogénicos y el queratoquiste, lo que sugiere que o bien esta lesión progresa a través de otros mecanismos genéticos, o que no representa una verdadera neoplasia (Carvalhais y cols. 1999).

En general el componente epitelial del **quiste odontogénico calcificante** está constituido por una capa externa de células basales cilíndricas en empalizada y una capa interna que recuerda al retículo estrellado, donde también hay células epiteliales eosinófilas muy aumentadas de tamaño y sin núcleo, denominadas células fantasma, ocupadas por queratina de aspecto atípico susceptibles de calcificación. A veces cuando salen de la cubierta epitelial y se ponen en contacto con el conectivo, pueden ocasionar reacciones a cuerpo extraño (Hong y col. 1991).

La calcificación que tiene lugar en estas lesiones también está sometida a discusión. Así hay autores que sugieren que es el tejido de granulación que producen las células fantasma el que es responsable de la formación del tejido osteoide/dentinoide, otros adjudican su origen a un fenómeno de inducción más que a una respuesta inflamatoria (Sapp y Gardner 1977).

Son muchos los investigadores que han estudiado la naturaleza de las células fantasmas, en estas lesiones y en los odontomas, apoyando la mayoría su origen a partir de una metaplasia escamosa con su consecuente queratinización normal o aberrante (Sedano y Pindborg 1975). Otros sugieren que representan una matriz de esmalte abortiva en

el seno de epitelio odontogénico (David y Buchner 1976). Por otro lado se ha propuesto que estas células son el resultado de una necrosis coagulativa, que ocurriría en el epitelio que prolifera simultáneamente o posteriormente a la necrosis liquefactiva central que daría lugar al quiste (Hong y cols. 1991). Más recientemente se ha sugerido que las células fantasma son consecuencia de una diferenciación anormal debido a procesos apoptóticos (Kim y cols. 2000).

Debido a la gran diversidad histopatológica de esta lesión se ha intentado establecer una clasificación, considerándose en primer lugar dos tipos de lesiones, la forma quística, y la forma sólida o neoplásica, también denominada tumor dentinogénico de células fantasmas. Es importante destacar que el mayor problema en el estudio microscópico puede ser el distinguir estas dos formas, dado que su pronóstico será distinto (Tabla 7).

Praetorius y cols. 1981		Colmenero y cols. 1990*	Buchner 1991	Hong y cols. 1991
Variante quística	-Simple uniuquístico -variante ameloblastomatosa proliferante -variante odontosecretora	-Formas con comportamiento tipo ameloblastoma -Fomas malignas	-Simple -Asociado a tumores odontogénicos -Asociado a odontoma -Otras variantes (de células claras, etc)	-QOC no proliferativo -QOC proliferativo -QOC ameloblastomatoso -QOC asociado a odontoma
Variante neoplásica	-Tumor dentinogénico de células fantasmas		-Tumor odontogénico epitelial de células fantasmas -QOC** maligno	-Ameloblastoma en QOC -TOCF*** periférico -TOCF central

Tabla 7: Clasificación del quiste odontogénico calcificante según distintos autores.

* Colmenero solo añade las dos formas de la variante neoplásica.

** Quiste odontogénico calcificante.

*** Tumor odontogénico de células fantasmas.

El patrón histopatológico del **mixoma odontogénico** es típico, presentando células fusiformes, estrelladas o poligonales, en el seno de un material de aspecto mucoide que contiene gran cantidad de mucopolisacáridos, y donde la presencia de células epiteliales no es obligada (Cuestas-Carnero y cols. 1988).

En el **fibroma odontogénico** está formado por tejido conjuntivo algo denso, en el que se encuentran dispersos pequeños islotes epiteliales que pueden estar rodeados de zonas con hialinización, junto con tejido mineralizado (Siar y Ng 2000). Está generalmente

aceptado que hay dos tipos anatomopatológicos, aunque no se han señalado en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Así está el simple, y el tipo OMS, teniendo el segundo más cantidad de epitelio odontogénico, y un componente calcificado formado por tejido dentinoide, cementoide y osteoide (Philipsen y Reichart 2002).

1.4.7.-Evolución y tratamiento.

El **ameloblastoma** es una neoplasia benigna pero agresiva localmente y con gran capacidad de recidiva. Se ha pensado que la polarización inversa, que también ocurre en el quiste odontogénico calcificante y en el queratoquiste odontógeno, podría tener que ver con el comportamiento agresivo de este tumor.

El tratamiento del ameloblastoma unicístico consistirá en una cuidadosa enucleación en el caso de la variante inicial y la intraluminal (Ackermann y cols. 1988). En el caso de la variante mural, se realizará además un cuidadoso legrado del hueso, y solo requerirá una cirugía más extensa en el caso de recidiva (Rapidis y cols. 1982). Se han publicado trabajos con índices de recidiva del ameloblastoma unicístico del 18% (Leider y cols. 1985) y del 25% (Robinson y Martinez 1977).

En general la forma multilocular tiene una alta tasa de recidiva, encontrándose en distintos trabajos desde un 52% (Muller y Slootweg 1985) hasta un 90% (Mehlich y cols. 1972) de recidivas cuando el tratamiento se lleva a cabo con curetaje únicamente, por lo que se recomienda la resección en bloque de estos tumores. En relación a la variante histológica desmoplásica, una reciente revisión sobre los 81 casos publicados sugiere que el tratamiento debe ser el mismo que para los otros patrones del ameloblastoma multiquístico (Beckley y cols. 2002).

Se ha encontrado en la mayor serie de ameloblastomas estudiados (3.677 casos) que el patrón folicular tiene un mayor índice de recurrencia que el plexiforme, lo que es fácilmente explicable al estar constituido el primero por islas separadas que infiltrarían más fácilmente el hueso que el segundo (Reichert y cols. 1995). Posteriormente se ha criticado estos resultados pues los autores no especificaban que tipo de tratamiento se había realizado en cada caso (Gardner 1999).

El tratamiento del ameloblastoma periférico es conservador, pues está normalmente limitado al tejido blando, ya que no suele invadir el hueso subyacente, y es de tamaño pequeño, siendo su recidiva rara (Reichart y col. 1995). En el caso que la lesión tenga una apariencia clínica papilar mayor de 2 cm y se observe una erosión del hueso adyacente en la exploración radiográfica, el tratamiento debe ir encaminado a la resección en bloque de la lesión (Ide y cols. 2002 a).

Las orientaciones terapéuticas comentadas han sido señaladas en relación a los diferentes tipos clínicos. Se ha dicho que el tratamiento correcto de un ameloblastoma es el que logra un pronóstico aceptable con la mínima secuela estética, basándose en criterios como la edad del paciente, el tamaño de la lesión, la localización, el tiempo de evolución y si hay perforación ósea y tejido blando involucrado (Mehlisch y cols. 1972). Los márgenes de seguridad cuando se realiza una cirugía en bloque requieren de 1 a 2 cm, dependiendo de los diferentes autores (Williams 1993).

La malignización de esta lesión es rara, distinguiéndose dentro del **ameloblastoma maligno** tres variedades intraoseas, una bien diferenciada, otra mal diferenciada (Elzay 1982) y el ameloblastoma o carcinoma odontogénico de células claras (Waldron y cols. 1985). También hay publicaciones sobre ameloblastomas periféricos malignos (Baden y cols. 1993; Califano y cols. 1996), aunque son muy escasos. Se ha propuesto el término de carcinoma ameloblástico cuando se dan las características microscópicas de malignidad, y el de ameloblastoma maligno cuando la lesión sea un ameloblastoma que ha metastatizado (Elzay 1982; Corio y cols. 1987).

Al aspecto microscópico del ameloblastoma hay que añadir la presencia de células con signos de pleomorfismo y atipias en la variante maligna. Su comportamiento es muy agresivo, siendo muy infiltrante, recidivante, y metastatizante (Bang y cols. 1989).

El **tumor odontogénico epitelial calcificante** tiene un comportamiento biológico no muy bien conocido debido a los pocos casos existentes, pudiéndose afirmar no obstante que aunque la lesión evoluciona lentamente con un crecimiento expansivo, hay autores que piensan que es localmente invasiva, aunque con menor agresividad que el ameloblastoma. Se han descrito hasta el momento tres casos con

signos de malignidad, dos de ellos con metástasis (Cheng y cols. 2002). Se piensa que cuanto mayor sea la cantidad de sustancia amorfa y calcificaciones presentes en el tumor, menor tendencia a la recidiva tendrá (Krolls y Pindborg 1974), aunque hay autores que no comparten esta afirmación (Slootweg 1991).

Mediante los diferentes métodos de tratamiento más o menos conservadores se ha visto que los casos recurrentes no llegan al 15% (Franklin y Pindborg 1976), mientras que con una cirugía más radical no se observarían recidivas (Krolls y Pindborg 1974), lo que podría sugerir que una cirugía radical no estaría indicada para tratar estos tumores. Aún así, y debido en parte a unos pocos casos publicados con múltiples recidivas que mostraron características malignas, con invasión linfática (Krolls y Pindborg 1974; Basu y cols. 1984), muchos autores piensan que el tratamiento debe ser agresivo, mediante resecciones en bloque con márgenes de seguridad (Junquera y cols. 1995).

La variante de células claras de este tumor es muy infrecuente, y el pequeño número de casos no permite aclarar suficientemente el comportamiento biológico y pronóstico de los tumores odontogénicos que contienen estas células. Hay autores que sugieren que estas células pueden ser un signo de aumento de la agresividad (Hansen y cols. 1985; Waldron y cols. 1985). A pesar de ello se han publicado algunos casos que no han mostrado recidiva en los dos primeros años, aunque los autores de los mismos recomiendan realizar una resección en bloque (Schmidt-Westhausen y cols. 1992).

El **tumor odontógeno escamoso** se caracteriza por ser benigno y localmente invasor. Puede tener un cierto potencial agresivo si no se trata en sus estadios iniciales. La mayoría de estas lesiones se pueden tratar con legrado local si son pequeñas, siendo preferible en las de mayor tamaño una resección en bloque (López-Arranz y cols. 1995), aunque las recurrencias son raras (Pullon 1975).

El **tumor odontogénico de células claras** tiene un comportamiento muy agresivo, de tal modo que hay autores (Junquera y cols. 1997) que opinan que este tumor debería ser incluido en el grupo de tumores malignos. Se han documentado hasta la actualidad 32 casos, de los cuales 8 han tenido metástasis, 9 han recidivado, y 5 han tenido resultado de muerte, por lo que se ha preconizado como tratamiento la resección en bloque y vaciamiento ganglionar cervical (Adamo y cols. 2002; Iezzi y cols. 2002).

Aunque el **fibroma ameloblástico** está bien encapsulado, presenta un número alto de recidivas (18%) para ser un tumor benigno, posiblemente por el paso de restos epiteliales al estroma sano (Zallen y col. 1982).

La mayoría de los autores consideran suficiente realizar una cirugía conservadora del fibroma ameloblástico mediante enucleación y curetaje. De igual modo se realiza el tratamiento del **fibroodontoma ameloblástico**, sin mucho peligro de recidiva (Hutt 1982), así como el del **odontoma**, sobre el que cabe señalar que no se han descrito recidivas.

Cabe destacar que aunque muy infrecuentes hay documentados casos de **fibrosarcomas ameloblásticos**, **fibroodontosarcomas ameloblásticos** cuando hay presencia de dentina y **fibroodontosarcomas ameloblásticos** cuando hay esmalte (Altini y cols. 1985), y de carcinosarcomas odontogénicos, que incluye al ameloblastoma maligno y al fibrosarcoma ameloblástico (Shinoda y cols. 1992). Hasta el año 1995 se han documentado 51 casos de fibrosarcomas ameloblásticos, con una edad media de aparición de 27 años, encontrándose en un 44% de los casos evidencia histológica de que surgen en el seno de un fibroma ameloblástico (Muller y cols. 1995).

El comportamiento biológico del **odontoameloblastoma** es parecido al del ameloblastoma, y se ha comprobado que sus tasas de recidiva son similares cuando se tratan ambas lesiones con enucleación (La Briola y cols. 1980).

En cuanto al tratamiento del **tumor odontogénico adenomatoide** se requiere por lo general la extirpación de los dientes asociados, siendo las recidivas raras.

El **quistes odontogénico calcificante** ha sido definido como una neoplasia por la OMS en su última clasificación de los tumores odontogénicos de 1992. Se han documentados casos de recidivas (Wright y cols. 1984), y de transformación maligna con resultado de muerte (Ikemura y cols. 1985). Parece que la forma quística es poco recidivante, y que en la forma sólida se han descrito hasta un 80% de recidivas cuando se realiza un tratamiento conservador, por lo que se deberá plantear la resección del hueso marginal en estos casos.

La forma maligna de esta lesión, denominada **carcinoma odontogénico de células fantasmas**, es muy infrecuente, habiéndose documentado 12 casos hasta el año 1999, con mayor frecuencia en el hombre que en la mujer y en la cuarta década. En todos ellos se ha detectado elementos de quiste odontogénico calcificante, siendo su comportamiento biológico impredecible (Lu y cols. 1999).

Se han señalado un alto índice de recidivas una vez eliminado el **mixoma odontogénico**, llegando a ser del 25%, lo que se debe a la tendencia de este tumor a la infiltración local, tal y como sucede con el ameloblastoma (Hernández y cols. 2001).

En cuanto al **fibroma odontogénico**, parece que responde bien al tratamiento local en el caso de la forma periférica, y en cuanto a la forma central, debido a los pocos casos publicados, no es posible establecer un comportamiento claro, aunque parece que tampoco tiene una gran tendencia a recidivar (Handlers y cols. 1991).

1.5.-Consideraciones sobre los antígenos utilizados en nuestro trabajo.

1.5.1.-Antígeno epitelial de membrana (EMA)

En 1977 se describió la producción de antisuero policlonal contra la leche humana, y su reactividad con las células epiteliales mamarias, lo que dio pie a la aparición de anticuerpos reactivos contra el epitelio mamario normal y neoplásico, así como con diversos epitelios glandulares y adenocarcinomas como los del estómago, pulmón, próstata y de ovario entre otros. El antígeno reconocido por dichos anticuerpos fue denominado “antígeno epitelial de membrana”, y aunque no reaccionaba positivamente con el epitelio escamoso normal, sí lo hacía con una amplia gama de células epiteliales humanas (Heyderman y cols. 1979). Posteriormente surgieron diversos anticuerpos monoclonales para el EMA, destacando el E29 para el uso en tejidos incluidos en parafina, lo que resulto idóneo para el diagnóstico histopatológico de rutina (Cordell y cols. 1985).

Así se ha demostrado que el EMA es útil como marcador de la función de las glándulas salivales, ya que la positividad que aparece para este antígeno en las células acinares y ductales en las superficies lumbinales disminuye e incluso desaparece cuando hay lesiones obstructivas y sialoadenitis (Tatemoto y cols. 1987 a). También se ha utilizado como marcador epitelial en diversos tumores de glándulas salivales como es el carcinoma de ducto salival (Lopes y cols. 2001).

Se ha demostrado además como tanto las células perineurales normales, como las reactivas y las neoplásicas son positivas para el EMA, mientras que las células de Schwann y los Schwannomas (neurilemoma) son negativos, lo cual es de gran ayuda a la hora de determinar el origen celular de determinados tumores neurales (Schortinghuis y cols. 2001).

La distribución inmunohistoquímica para el EMA en los tumores epiteliales orales es bastante diferente a la distribución para las citoqueratinas, siendo el epitelio escamoso normal y diversas lesiones como la leucoplasia y los papilomas negativa,

mientras que en algunos de los carcinomas de células basales (el 10%) y la mayoría de los carcinomas “in situ”, las células tumorales de la enfermedad de Paget, y los carcinomas escamosos es positiva, expresado en las membranas citoplasmáticas y en el caso de las áreas queratinizadas, por toda la célula (Tatemoto y cols. 1987 b).

1.5.2.-Antígeno carcinoembrionario (CEA)

El antígeno carcinoembrionario es un marcador tumoral que puede ser detectado inmunohistoquímicamente en diversos tumores como el adenocarcinoma de colón, pulmón y mama, y en algunos carcinomas escamosos (Goldenberg y cols. 1978). Sin embargo, al ser una glicoproteína con varios determinantes antigénicos, algunos están relacionados con moléculas que no están asociadas a tumores, pudiendo darse reacciones cruzadas con otras células como pueden ser los neutrófilos (Oikawa y cols. 1987).

El CEA ha sido detectado en el suero y en la saliva en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, aunque también se ha visto en los pacientes control. Si bien no puede ser usado para detectar el tumor, si ha resultado útil en la monitorización de la efectividad de los tratamientos, pues se ha visto que disminuye en los pacientes donde el tratamiento ha sido efectivo. Además se ha demostrado expresión en carcinomas escamosos orales (Yanagawa y cols. 1987).

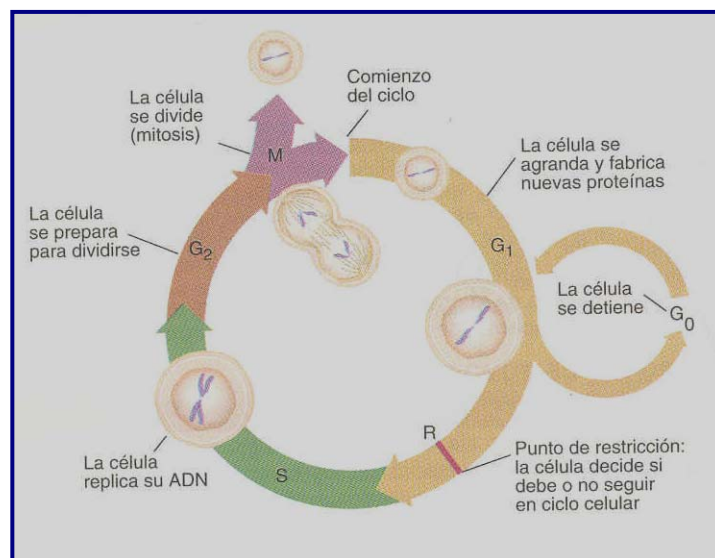
Su uso en el diagnóstico de tumores de las regiones orales se extiende también a las glándulas salivares, donde por ejemplo se ha visto que el carcinoma adenoideo quístico es altamente positivo para este antígeno (Gunhan y cols. 1992).

1.5.3.-Antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA)

La aplicación de métodos inmunohistoquímicos ha sido muy común para valorar el estado de la proliferación celular en muestras histológicas, para lo cual se han utilizado en los últimos años diversos marcadores biológicos como el p53, el TGF- α (factor de crecimiento tumoral tipo α), el receptor del EGF (factor de crecimiento epidérmico), el Ki-67, y el PCNA (antígeno nuclear de proliferación nuclear) entre

otros, los cuales se ha pensado que podrían ayudar a entender más sobre el curso clínico de los tumores (Ibrahim y cols. 1999).

Las células se reproducen duplicando su contenido y luego dividiéndose en dos, lo cual constituye el ciclo celular, que se divide en distintas fases, como es la mitosis o división celular, y la interfase, constituida por las fases G₁, la S, y la G₂. En la fase S tiene lugar la replicación del ADN, siendo las fases G₁ y G₂ los intervalos que hay antes y después de la misma (Esquema 6). Cuando las células están en la fase G₁ y no han empezado la síntesis de ADN pueden pasar a G₀, que es un periodo de reposo (Alberts y cols. 1996).



Esquema 6: Representación de las distintas fases del ciclo celular.

El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) es una proteína auxiliar de la DNA-delta polimerasa que aparece en el núcleo durante la fase G₁ tardía, aumenta durante la fase S, y disminuye durante la fase G₂ (Bravo y cols. 1987). Su utilización en muestras fijadas y incluidas en parafina se ha logrado gracias al anticuerpo monoclonal PC 10 (Hall y cols. 1990). A pesar de que se le considera un marcador de la replicación celular, desafortunadamente su expresión parece también estar asociada con procesos de reparación del ADN (Shivn y cols. 1992), por lo que se ha dicho que no es posible establecer una relación directa entre la expresión de PCNA y la actividad proliferativa.

En tumores epiteliales de la laringe se ha encontrado que tanto el receptor del EGF, como el PCNA y el Ki-67 han mostrado ser útiles en el diagnóstico y pronóstico de los mismos, aunque el número de células positivas para el PCNA es mayor que para el Ki-67, debido quizás porque la vida media del primero es más larga. Además se ha encontrado una correlación entre la expresión de PCNA y el grado del tumor (Krecicki y cols. 1999). También se ha visto en los carcinomas escamosos de la orofaringe como todas las zonas de malignidad y el epitelio basal displásico mostraban expresión para el PCNA así como para el p53, indicando una correlación entre ambos (Ibrahim y cols. 1999).

Existe controversia a la hora de establecer la aplicación clínica de los marcadores de proliferación en los tumores de cabeza y cuello, pues aunque algunos estudios muestran que los tumores con alto grado de proliferación tienen un menor grado de supervivencia, otros sugieren lo contrario. Se cree que pueda ser debido a la heterogeneidad de las lesiones estudiadas, y a los diferentes protocolos terapéuticos, pues mientras en unos trabajos el tratamiento es quirúrgico, en otros se realizan con radioterapia, encontrándose en estos últimos que cuando los índices de proliferación son altos, había una mayor supervivencia; ello podría deberse a que los tumores con mayor proliferación celular son más sensibles a la radioterapia (Sittel y cols. 1999). También se han descrito otras variables como son la zona anatómica, la técnica de fijación y de tinción (Macluskey y cols. 1999).

Un reciente trabajo sobre pacientes con carcinomas orales y orofaríngeos operados con cirugía y radioterapia mostró como el p53 y el PCNA no tenían valor pronóstico, mientras que el Ki-67 sí resultó ser un buen indicador (Sittel y cols. 1999). Sin embargo se ha sugerido en un estudio sobre displasias y carcinomas escamosos orales que el Ki-67 es un marcador temprano de la progresión de la enfermedad, pero no un buen indicador de la transformación neoplásica (Macluskey y cols. 1999).

Si bien en los tumores de otras localizaciones del cuerpo humano el papel de la expresión del PCNA puede estar más claro en cuanto su valor pronóstico y correlación con los parámetros histopatológicos, en los tumores de cabeza y cuello es más difícil llegar a conclusiones claras, aunque en general se puede intuir un peor comportamiento histopatológico en aquellos tumores que expresan intensamente PCNA (Martínez-Lara y cols. 1998).

Por otro lado, en el campo de los estudios de la patología periodontal se ha visto en molares de ratas como el ligamento de unión en condiciones normales tiene una mínima actividad mitótica al no expresar PCNA, para expresarlo fuertemente después de la aplicación tópica de lipopolisacáridos, lo cual demuestra como este epitelio tiene un papel fundamental en la formación de la bolsa periodontal (Takata y cols. 1997).

Además se ha demostrado como la expresión de PCNA en los tejidos gingivales inflamados aumenta con la edad de los pacientes, lo que podría indicar que la duración de la fase PCNA+ aumenta en pacientes mayores (Celenligil-Nazliel y cols. 2000).

2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.-HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

Parece existir una mayor predisposición de determinados individuos de tener lesiones quísticas odontogénicas. En el caso de los quistes odontogénicos de origen inflamatorio es bien conocido como en su génesis participan los restos de Malassez proliferando. Menos se sabe, aunque se ha especulado, sobre la participación de estos restos en la progresión de la bolsa periodontal, la cual establecería un paralelismo entre estas dos patologías en relación a estos remanentes embriológicos. Si partimos de la idea de que los sujetos con enfermedad periodontal crónica del adulto los restos de Malassez tienen mayor tendencia a proliferar interviniendo en la patogénesis de la bolsa periodontal, también podríamos presumir una mayor facilidad para formar quistes periapicales que los sujetos sin enfermedad periodontal.

En este trabajo pretendemos comprobar si los pacientes con enfermedad periodontal crónica del adulto tienen mayor tendencia a que los restos de Malassez proliferen cuando tienen lesiones periapicales, que los que no tienen la enfermedad. Ello podría constituir un dato clínico a tener en cuenta a la hora de plantear el tratamiento de una lesión periapical, pues aunque se sabe que la presencia de epitelio en proliferación en la lesión no impide la resolución de la misma mediante el tratamiento endodóntico conservador, si que podría disminuir la probabilidad de curación. La sospecha de una lesión quística ha dado pie a recomendar una sobreinstrumentación durante el tratamiento de conductos, proponiéndose por muchos investigadores la eliminación quirúrgica de la lesión.

Por otro lado, en relación a los fenómenos degenerativos del revestimiento epitelial tales como los cuerpos hialinos de Rushton y las calcificaciones distróficas intraepiteliales, así como en la metaplasia mucosa, podría existir algún factor clínico-anatomopatológico que favorezca la aparición de los mismos. Se piensa que la calcificación distrófica, los cristales de colesterol y la hemosiderina son debidos a necrosis y a hemorragias previas, y que estas podrían ser los causantes de la aparición de los cuerpos hialinos. Por ello estos hallazgos deberán estar relacionados entre sí, lo cual contribuiría a explicar el por qué surgen estas estructuras en el seno del revestimiento epitelial de los quistes odontogénicos.

Por último, el estudio inmunohistoquímico del epitelio en las diferentes lesiones odontogénicas mediante el antígeno epitelial de membrana (EMA) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), podría ser útil a la hora de establecer un correcto diagnóstico de determinadas lesiones odontogénicas, al depender la expresión inmunohistoquímica de los mismos de la diferenciación celular, y de posible uso en la detección precoz de la transformación tumoral del epitelio quístico. Además el estudio de la capacidad proliferativa de estas lesiones mediante el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), podría además de tener un valor pronóstico en determinados tumores, y ser útil en la detección precoz de posibles transformaciones neoplásicas, ser un dato más a tener en cuenta a la hora de establecer un diagnóstico anatomopatológico.

Por todo ello, establecemos los siguientes objetivos:

- 1.- Describir las características clínicas y anatomopatológicas de lesiones derivadas del epitelio odontogénico con especial enfoque a las posibles variaciones citogenéticas en relación a los fenómenos de inducción tisular.
- 2.- Relacionar la proliferación epitelial en las lesiones periapicales con la existencia concomitante de enfermedad periodontal crónica del adulto.
- 3.- Establecer como se correlacionan entre si los hallazgos histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares y residuales, centrándonos fundamentalmente en los fenómenos regresivos y degenerativos que se producen en el revestimiento epitelial, tales como la metaplasia mucosa, la aparición de cuerpos hialinos y calcificaciones distróficas.
- 4.- Describir el inmunofenotipo de los epitelios presentes en las lesiones odontogénicas en referencia a los antígenos de diferenciación epitelial, de expresión embrionaria y potencialidad proliferativa.

3.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.-MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1.-Población del estudio y obtención de la muestra.

Para la realización del presente trabajo de investigación se estudiaron 130 pacientes con patología originada a partir de epitelio odontogénico, o con inclusión del mismo.

Los pacientes que han sido incluidos en la muestra han sido diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico “San Carlos”, así como en diversas clínicas privadas situadas en la Comunidad de Madrid, y dada la heterogeneidad de las lesiones que estudiamos y la extrema rareza de algunos casos, con el fin de poder tener en consideración todos los grandes grupos patológicos y establecer parámetros comparativos, se han incluido en el trabajo pacientes cuyas historias y muestras tisulares nos han cedido otros centros sanitarios (Hospital “La Fe” de Valencia y Hospital “Vall d’Hebron” de Barcelona). El periodo de recogida de muestras ha sido de Enero de 1.999 hasta Enero de 2.001, aunque algunos de los casos de tumores odontogénicos, por su excepcional rareza y con el fin de completar un panel de las lesiones de nuestro interés, son anteriores a este intervalo de tiempo.

Así pues, es importante señalar que si bien las lesiones periapicales y quistes corresponden a las lesiones diagnosticadas durante el periodo antes citado, los tumores corresponden a una selección de determinados casos, sobre los cuales no se ha pretendido realizar un estudio epidemiológico, sino como hemos indicado anteriormente, ampliar el espectro de las lesiones bucales con linaje odontológico, lo cual tiene múltiples antecedentes en la literatura en estudios inmunohistoquímicos tales como los referentes a diferentes tipos de quistes odontogénicos (Matthews y cols. 1988; Li y cols. 1994; Tosios y cols. 2000; Piattelli y cols. 2001), y tumores odontogénicos (Yamamoto y cols. 1995), aunque los más numerosos toman tumores y quistes odontogénicos (Howell y cols. 1988; Shrestha y cols. 1992; Slootweg y cols. 1995; Piattelli y cols. 1998; Carvalhais y cols. 1999; Meara y cols. 2000; Coleman y cols. 2001; Piattelli y cols. 2002). También se han incluido en otros trabajos además de quistes y tumores, muestras de ligamento periodontal con el fin de establecer comparaciones con los restos de Malassez (Gao y cols. 1988; Gao y cols. 1996), y lesiones gingivales que contienen restos de la lámina dental (Saku y cols. 1992).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con lesiones periapicales de origen inflamatorio adheridas al ápice dental, quistes odontogénicos, tumores epiteliales odontogénicos, y lesiones diversas de la mucosa oral y tejidos de sostén del diente con inclusión de restos odontogénicos.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades sistémicas.
- Tratamientos con fármacos que puedan tener influencia a nivel bucal, exceptuando el tratamiento antibiótico e inflamatorio previo a la extracción dentaria o intervención quirúrgica.
- En el caso de las lesiones periapicales adheridas a ápice dental, aquellos casos que presenten comunicación entre el periodonto y la lesión periapical, por ser considerados casos con probabilidad de tener una etiología tanto de origen endodóntico como periodóntico, y los casos en los que el diente involucrado tenga una fractura vertical, por la misma razón ya comentada.

3.2.-Descripción de la muestra.

En base a todos estos datos la muestra definitiva quedó compuesta por un total de 130 pacientes, con 132 lesiones, los cuales se dividieron en cuatro grupos:

1) Pacientes con lesiones diversas de la mucosa oral y tejidos de sostén del diente en las que se localizan **restos** epiteliales odontogénicos.

2) Pacientes con **lesiones periapicales** de origen inflamatorio adheridas a ápice dental, siendo su diámetro ≤ 7 mm.

3) Pacientes con **quistes odontogénicos** inflamatorios y del desarrollo, siendo en el caso de los quistes radiculares su diámetro > 7 mm.

4) Pacientes con **tumores odontogénicos** y quistes odontogénicos en los que se ha producido una transformación neoplásica.

3.3.-Técnicas histopatológicas.

Para el estudio histopatológico de las lesiones periapicales se ha procesado un bloque constituido por al menos 4 mm del ápice dental y las partes blandas adheridas.

Las muestras incluidas en el presente trabajo han sido procesadas en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, siguiendo una serie de procesos:

A.-Fijación: al menos durante 24 horas en formol preparado con una solución de agua al 10%, y tamponada con buffer fosfato a ph de 7,4.

B.-Decalcificación: en el caso de las lesiones periapicales, las cuales están adheridas al ápice dental, y aquellos tumores que radiográficamente o durante el tallado macroscópico se sospecha que tengan formación de estructuras dentales, como son los odontomas, se han decalcificado durante un tiempo variable entre 8 y 12 días, dependiendo del tamaño. En un agitador magnético modelo Selecta de Agimatic Ref. 243 se utilizó como decalcificante el ácido fórmico según la siguiente fórmula:

Mezcla decalcificante: ácido fórmico, 85 c.c.; formol comercial (40%), 42,5 c.c.; y agua destilada, 873 c.c.

B.-Inclusión: las muestras fueron incluidas en parafina de punto de fusión de 56° en un inclusor “Tissue-Tek VIP” a vacío de Miles Scientific.

C.-Corte: se realizaron cortes de un espesor de cuatro micras con un microtomo Microm Heidelberg tipo HM 350.

D.-Tinción: mediante técnicas histológicas convencionales, y técnicas de inmunohistoquímica:

Técnicas convencionales:

- a) Hematoxilina-eosina
- b) Tricómico de Masson
- c) PAS de McManus
- d) Técnica de Rojo Congo para material amiloide
- e) Técnica de Thioflavina para material amiloide

Técnicas inmunohistoquímicas:

- a) Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)
- b) Antígeno epitelial de membrana (EMA)
- c) Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Las inmunotinciones fueron realizadas por la técnica de peroxidasa antiperoxidasa (PAP) con los procedimientos generales para anticuerpos monoclonales según los siguientes pasos:

- Desparafinación de los bloques que contienen las muestras.
- Inhibición de la peroxidasa endógena.
- Lavado con PBS.
- Desenmascaramiento del anticuerpo con microondas.
- Lavado con PBS.
- Adición del anticuerpo primario o específico.
- Lavado con PBS.
- Adición del suero secundario marcado con peroxidasa.
- Lavado con PBS.
- Contraste con hematoxilina.
- Lavar con PBS.
- Deshidratación de la muestra.
- Montaje en xilol.

En la siguiente tabla se recogen las distintas diluciones utilizadas así como el tipo de anticuerpo y la casa comercial de cada técnica.

Técnica	Dilución de trabajo	Tipo de anticuerpo	Casa comercial
PCNA	1/40.000	Monoclonal	DAKO
EMA	1/300	Monoclonal	DAKO
CEA	1/1000	Policlonal	DAKO

Tabla 8: Características técnicas de los anticuerpos utilizados.

Para la realización de las técnicas inmunohistoquímicas se ha utilizado una máquina marca DAKO, modelo Techmate Horizon.

Para los estudios morfométricos se le ha añadido un adaptador de vídeo CCD Sony MTV-3 y una pantalla Sony KX-14CP1. El estudio se realizó operando a un aumento de 10X para el estudio inicial, y para la morfometría de campo se utilizó un aumento de 400X. Todas las mediciones y recuentos fueron realizadas por el mismo observador.

Las reproducciones iconográficas fueron realizadas con un fotomicroscopio Zeiss II utilizando película Kodak (Kodachrome 64 y Ektacrome), trabajando el exposímetro con recípro 4 para el negativo de papel y 3 para las diapositivas.

Finalmente queremos señalar que los aumentos que se indican en la leyenda de las figuras micrográficas se refieren a la toma microscópica original, no habiéndose considerado la variación producida por la ampliación fotográfica.

Mediante el estudio histopatológico con técnicas convencionales se diagnosticó las diversas **lesiones periapicales**, mediante los criterios clásicos para clasificar estas lesiones, así como los descritos por Gao (1988):

- Cicatriz periapical
- Absceso periapical
- Granuloma periapical
- Granuloma periapical con restos epiteliales proliferados
- Quiste periapical

Las lesiones de los **quistes** y **tumores odontogénicos** se han tipificado según la última clasificación de la OMS (Kramer y cols. 1993).

Se han valorado el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), el antígeno epitelial de membrana (EMA), y el antígeno carcinoembrionario (CEA) en la capa basal y las capas suprabasales de los distintos epitelios odontogénicos como son:

- Epitelio odontogénico inactivo (restos de Malassez y de la lámina dentaria)
- Epitelio de revestimiento de quistes odontogénicos.
- Epitelio de tumores odontogénicos.

Para realizar el recuento de los núcleos positivos para PCNA se consideraron tanto los que tenían una coloración más intensa de tipo marrón oscuro, como los núcleos con una tinción moderada de tonalidad amarillenta, considerándose los núcleos en los que se percibe el sombreado violáceo propio de la tinción por hematoxilina como negativos. La expresión de PCNA fue determinada semicuantitativamente y clasificada como ausente (0% de núcleos teñidos), baja (<10%), moderada (10-40%), y alta (>40%) (Martínez Lara y cols. 1998).

En el caso del EMA y CEA se ha valorado las tinciones de las membranas citoplasmáticas como positivo o negativo, especificándose cuando no solo es positiva la membrana citoplasmática, sino todo el citoplasma celular (Tatemoto y cols. 1987 b).

3.4.-Definición de las variables clínicas.

3.4.1.-Edad y sexo.

El sexo es una variable codificada de forma dicotómica, varón/mujer. Se han establecido tres grandes grupos para categorizar la edad del paciente:

- 1^{er} grupo: 1-30 años.
- 2^o grupo: 31-50 años.
- 3^{er} grupo: ≥51 años.

3.4.2.-Localización.

Se han agrupado las posibles localizaciones de las lesiones en cuatro variables:

- Maxilar superior zona anterior.
- Maxilar superior zona posterior.
- Maxilar inferior zona anterior.
- Maxilar inferior zona posterior.

3.4.3.-Enfermedad periodontal.

Es una variable valorada en un número determinado de casos de los pacientes con **lesiones periapicales**, estableciéndose dos estados posibles:

-No periodontitis crónica del adulto, donde se incluirán pacientes mayores de cuarenta años, en los que se puede asegurar que no tienen periodontitis crónica del adulto, presumiéndose que la probabilidad de que la tengan en un futuro es baja. La valoración se ha realizado mediante un sondaje periodontal, en donde la profundidad del surco gingival es en la mayoría de los dientes igual o menor de 3 mm.

-Periodontitis crónica del adulto, donde se incluyen aquellos pacientes que presentan en general al menos en un cuadrante una profundidad de sondaje igual o mayor de 5 mm, originada por pérdida de inserción. Se ha considerado en este grupo a aquellos pacientes que no presenten esta enfermedad en una fase activa por haber sido sometidos a un tratamiento periodontal completo con anterioridad.

3.5.-Definición de las variables histopatológicas.

3.5.1.-Presencia de epitelio en proliferación en las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

Esta variable se ha estudiado en las **lesiones periapicales**, valorándose como “ausente” o “presente”. En el primer caso no habrá presencia de epitelio, o bien estará

en forma de restos epiteliales inactivos, y en el segundo, el epitelio presente estará proliferando, pudiendo tener bien un quiste periapical o bien un granuloma con epitelio en proliferación.

3.5.2.-Parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.

Se han valorado las siguientes variables únicamente en los **quistes odontogénicos**, en concreto en los quistes dentígeros y en los radiculares/residuales. Se han dividido todos los parámetros en tres grupos, según correspondan al epitelio de revestimiento, a la pared fibroconectiva o al infiltrado inflamatorio.

3.5.2.1.-Epitelio de revestimiento.

En el epitelio de los quistes se van a valorar las siguientes características:

-Número de estratos celulares, agrupándose este valor en dos grupos que será 1-4 o ≥ 5 en los quistes dentígeros, y 1-6 o ≥ 7 en los quistes radiculares/residuales. Esta diferencia se debe a que el número de estratos suele ser mayor en los quistes de origen inflamatorio.

-Disposición: atendiendo a la arquitectura del revestimiento epitelial, distribuimos a los quistes en dos grupos, en función a la forma que predomine, pues en algunos casos el epitelio adopta ambos tipos de disposición:

Pavimentosa

Anillos/conglomerados

-Hiperplasia: se valorará la presencia de crestas como “presentes” o “ausentes”.

-Metaplasia mucosa y/o ciliar: “presente” o “ausente”.

-Espongiosis o vacualización del epitelio, que se valora como “presente” o “ausente”.

-Restos de epitelio odontogénico en pared fibroconectiva, valorándose como “presentes” o “ausentes”, y especificándose si son de tipo inactivo o proliferativos escamosos.

-Cuerpos hialinos de Rushton, valorándose como “presentes” o “ausentes”.

-Calcificaciones distróficas intraepiteliales, valorándose como “presentes” o “ausentes”.

3.5.2.2.-Pared fibroconectiva.

En el espesor de la cápsula quística se van a establecer las siguientes variables de tipo cualitativo, valorándose como “presente” o “ausente”:

- Cristales de colesterol.
- Calcificación distrófica.
- Hemosiderina.

3.5.2.3.-Infiltrado inflamatorio, que puede o no estar presente, y en caso afirmativo se estudiará:

- Tipo** de inflamación: crónica, crónica reagudizada
- Grado** de inflamación: leve, moderado/severo
- Otros hallazgos: células gigantes, histiocitos espumosos, heparinocitos o eosinófilos.

3.6.-Análisis de los datos. Estudio estadístico.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo que contiene, en formato de gráficas y tablas, la distribución de frecuencias de aquellos factores que tras un estudio preliminar han resultado de mayor interés para poder caracterizar distintos aspectos clinico-anatomopatológicos.

Hay que señalar que algunas variables como la edad, la localización y el número de estratos del revestimiento epitelial de los quistes dentígeros y radiculares/residuales han sido recodificadas en dos o tres categorías o intervalos, con el fin de que los resultados descriptivos sean más fácilmente interpretables.

Por otro lado, se ha realizado un análisis estadístico comparativo que comprende la correlación del parámetro “enfermedad periodontal” con “existencia de epitelio proliferado” en los casos correspondientes al grupo de lesiones periapicales, y entre los distintos parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros y radiculares en relación a los fenómenos degenerativos del epitelio como son la metaplasia mucosa y los cuerpos hialinos, tomando a la suma de los quistes dentígeros y radiculares/residuales como número total de casos, debido a que la apariencia de las células mucosas, los cuerpos hialinos y las calcificaciones intraepiteliales no varía dependiendo del tipo de quiste.

En el estudio se ha analizado la asociación entre variables cualitativas a través de tablas de contingencia, de dos filas y dos columnas, con lo cual el número de grados de libertad será de uno. En el caso de las lesiones periapicales, debido al reducido tamaño muestral manejado, se ha utilizado el *test exacto de Fisher*. En el estudio estadístico de los casos correspondientes a los quistes dentígeros, radiculares y residuales se ha utilizado el test exacto de Fisher, y en los casos que ninguna de las casillas de las tablas de contingencia tenga una frecuencia esperada inferior a 5, hemos utilizado el *test de Chi-cuadrado de Pearson* con la corrección por continuidad (corrección de Yates). En todos los análisis estadísticos realizados se ha considerado un 0,05 como nivel de significación.

Con el fin de poder exponer con una mayor claridad y síntesis los datos obtenidos, en el apartado 4.-Resultados solo se reseñarán de todas las relaciones entre las variables comentadas anteriormente aquellas que son estadísticamente significativas, o tienen una fuerte tendencia, y aquellas que muestran diferencias apreciables entre sus frecuencias aunque no sean estadísticamente significativas.

Para la realización de los análisis estadísticos comparativos se ha utilizado el programa SPSS versión 10 para Windows.

4.- RESULTADOS

4.-RESULTADOS.

4.1.-Descripción de los pacientes.

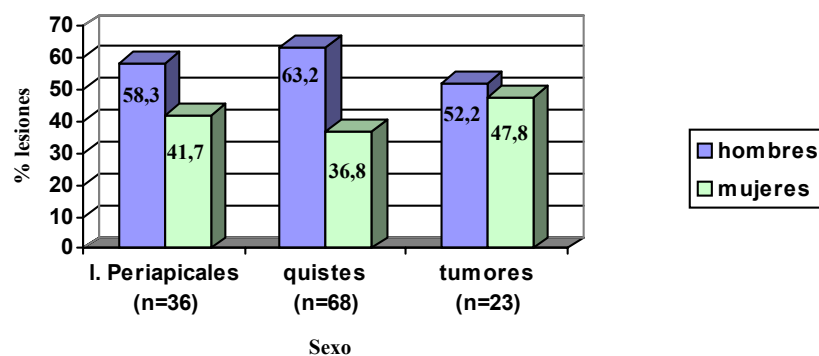
El total de la muestra está constituido por 130 pacientes con 132 lesiones, agrupados en cuatro grupos.

El primer grupo está formado por 5 pacientes con 5 lesiones orales donde se encuentran localizados **restos odontogénicos** de aspecto inactivo con edades comprendidas entre los 39 y los 67 años, correspondiendo a 2 varones y 3 mujeres.

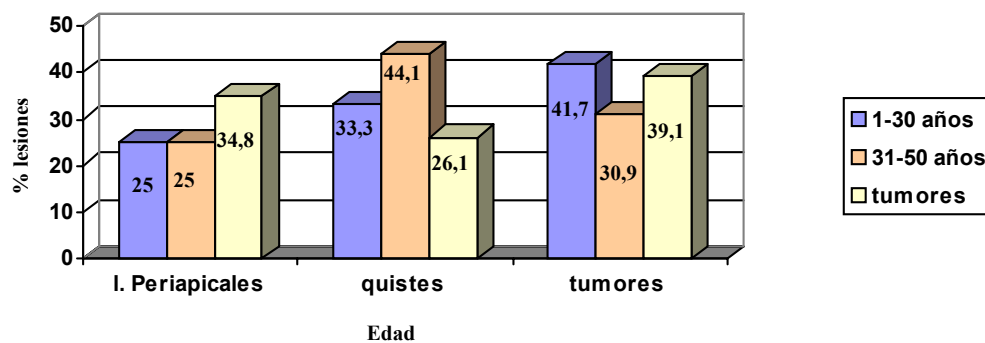
El segundo está formado por 35 pacientes con 36 **lesiones periapicales**, de las cuales 21 pertenecen a varones (58,3%) y 15 a mujeres (41,7%), con una edad media de 43,4 años, siendo el paciente más joven de 14 años, y el mayor de 78 años. El 41,7 % de las lesiones (15/36) corresponden al grupo de edad ≥ 51 años (Gráficas 1 y 2).

El tercero está constituido por 68 pacientes con 68 **quistes odontogénicos**, de los cuales son 43 varones (63,2%) y 25 mujeres (36,8%), con una edad media de 42,2 años, siendo el paciente más joven de 5 años, y el mayor de 86 años. Según la edad, el mayor número de lesiones tienen entre 31 y 50 años, suponiendo un 44,1% de todos los quistes (30/68) (Gráficas 1 y 2).

El cuarto está integrado por 22 pacientes con 23 **tumores odontogénicos**, de los cuales 12 pertenecen a varones (52,2%) y 11 a mujeres (47,8%), con edades comprendidas entre los 10 y los 75 años, con una edad media de 40,5 años (Gráficas 1 y 2).



Gráfica 1: Distribución de las lesiones según el sexo de los pacientes con lesiones periapicales, quistes y tumores.



Gráfica 2: Distribución de lesiones según la edad de los pacientes con lesiones periapicales, quistes y tumores.

4.2.-Aspectos clínicos.

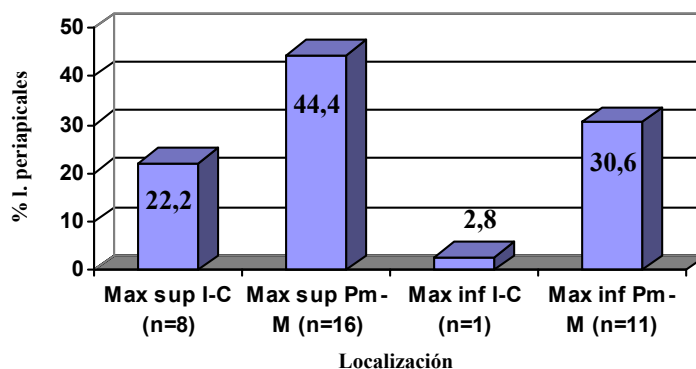
4.2.1.-Enfermedad periodontal.

En el estudio de la enfermedad periodontal de los pacientes con **lesiones periapicales**, en 17 de ellos se ha podido valorar el estado periodontal, de los cuales 7 no tienen enfermedad periodontal crónica del adulto, y 10 sí la presentan, en grado moderado o severo. Todos ellos fueron evaluados en la exploración clínica con las pautas especificadas en el apartado 3.- Material y método.

4.2.2.-Localización.

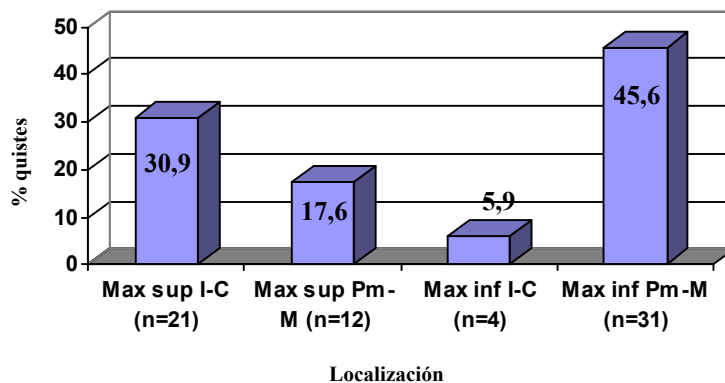
Los datos concernientes a la localización de las lesiones con **restos odontogénicos** están especificados en la Tabla 35.

En el grupo de **lesiones periapicales** hay 24 de ellas que pertenecen al maxilar superior (66,7%), y 12 al inferior (33,3%), quedando la distribución por zonas en cada maxilar representada en la Gráfica 3.



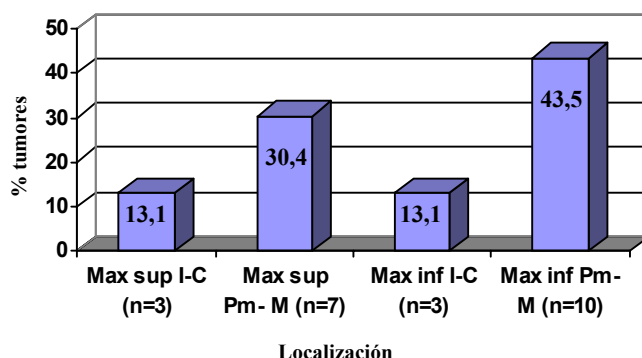
Gráfica 3: Distribución por zonas de las lesiones periapicales.

Los **quistes odontogénicos** tienen una distribución por zonas que se puede apreciar en la Gráfica 4, donde se observa que la zona del maxilar inferior premolares-molares es la que tiene mayor número de lesiones con un 45,6% del total (31/68).



Gráfica 4: Distribución por zonas de los quistes odontogénicos.

La distribución por zonas de los **tumores** aparece reflejada en la Gráfica 5, donde podemos apreciar que la zona posterior del maxilar inferior es donde se localizan el mayor número de lesiones.



Gráfica 5: Distribución por zonas de los tumores odontogénicos.

4.3.-Resultados histopatológicos.

4.3.1- Resultados histopatológicos de los restos odontogénicos.

Entre los 5 casos de este grupo de lesiones tenemos una muestra de tejido de encía de un paciente con periodontitis avanzada, en el que se aprecia el epitelio oral, gingival, del surco y de la bolsa periodontal, y un tejido conectivo densamente infiltrado por células inflamatorias de tipo crónico, en cuyo seno encontramos una isla de epitelio odontogénico constituido por células claras. La segunda lesión corresponde a un liquen plano y gingivostomatitis alérgica de encía, en la que histológicamente se observa un epitelio pavimentoso con disminución del número de estratos e incremento de la queratinización, junto con vacuolización basal y despegamiento subepitelial. Hay inflamación subepitelial de predominio linfocitario y en profundidad del corión, inflamación crónica con células plasmáticas, heparinocitos y algún eosinófilo. El resto odontogénico localizado en este tejido muestra algunas células claras. La tercera lesión es una leucoplasia hiperqueratósica de encía, en la que se observa hiperplasia y queratinización anormal del epitelio con infiltración linfoplasmocitaria del corión, localizándose en el corión profundo un grupo de 5 restos odontogénicos. La lesión del cuarto paciente, corresponde a un nódulo diaprúscico de encía en el que se encuentra un islote de epitelio odontogénico de células claras. Por último tenemos una cicatriz que proviene de un paciente que en la misma zona tenía localizado 6 meses antes un

ameloblastoma. La muestra tiene tejido conectivo con proliferación fibroblástica, cambios mixoides, áreas hemorrágicas y algunos restos odontogénicos de aspecto inactivo.

4.3.2.-Resultados histopatológicos de las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

En este grupo nos encontramos con 36 lesiones cuya clasificación histológica se puede observar en la Tabla 9. Macroscópicamente se observa que los dientes con lesiones adheridas al ápice tienen pérdida de sustancia debida a lesiones de caries, como se observa en la Fig. 1, excepto en 9 casos, 8 de los cuales presentan material de obturación por tratamiento endodóntico (detectados en el diagnóstico radiológico previo a la extracción del diente afectado), que corresponden a una cicatriz, un absceso, cuatro granulomas (uno de los cuales tiene restos epiteliales inactivos), un granuloma con proliferación epitelial, y un quiste periapical. El diente sin lesión cariosa no tratada endodónticamente presenta una gran abrasión, cuya lesión periapical corresponde a una cicatriz periapical (lesión 7). Después de seccionar el ápice radicular, se puede observar el conducto(s) radicular (Fig. 2).

Nos encontramos en total con 2 cicatrices periapicales, caracterizadas por tejido fibroconectivo cicatricial, donde no se observan signos inflamatorios en uno de ellos, habiendo en el otro restos inflamatorios en fase de resolución. Se puede observar en el caso de la pieza desvitalizada (lesión 6) pequeños fragmentos o “chips” dentinarios en el seno del tejido fibroso, a nivel del foramen apical, que no han provocado ninguna reacción inflamatoria alrededor. En el caso del diente abrasionado se puede observar a nivel del conducto radicular una necrosis pulpar aséptica.

Tenemos 4 casos de abscesos periapicales en los cuales se observa una pared de tejido conectivo inflamado rodeando zonas centrales de necrosis con densos acúmulos de neutrófilos junto con linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y tejido de granulación en algunos casos.

En el total de los 13 granulomas periapicales se puede observar una cápsula de tejido conjuntivo denso que se continua con el ligamento del diente afectado, y una zona central con un tejido conjuntivo menos denso que la cápsula, y un infiltrado inflamatorio crónico (linfocitos, histiocitos y células plasmáticas) con focos de células inflamatorias agudas en algunos casos (neutrófilos), junto con tejido de granulación. Dos de estas lesiones tienen restos epiteliales en el seno del tejido fibroconectivo aparentemente inactivos, en forma de islas y cordones (lesiones 14 y 25), y el periodonto de la lesión 20 contiene a su vez dos cementículos (en la Fig. 3 presentamos uno de ellos) situados donde se localizan habitualmente los restos de Malassez.

En otros 7 granulomas periapicales de la muestra se ha encontrado epitelio odontogénico en proliferación, bien formando arcos o anillos, o bien masas o esferas, en donde no se observa cavitación alguna. En el periodonto adyacente a la bolsa periodontal de una lesión perteneciente a un paciente con periodontitis crónica del adulto (lesión 30) se observan dos islas epiteliales de aspecto inactivo de células claras (Fig. 4). En la lesión 31 hemos encontrado cementículos en el periodonto del diente afectado.

Por último tenemos un total de 9 quistes periapicales donde podemos observar un epitelio de aspecto reticular en la mayor parte de los casos, cuyo interior muestra ya una cavitación, con tejido de granulación e infiltrado inflamatorio crónico, y abscesificaciones en algunos casos. En cuanto a la relación que guarda la luz del quistes con el foramen del conducto radicular, tenemos 5 quistes “verdaderos”, donde la luz de la lesión es independiente del foramen, estando totalmente rodeada de epitelio (Fig. 5), y 4 quistes en bahía, donde la cavitación quística está abierta al conducto radicular.

Tipo de lesión periapical	Nº de casos	% del total
Cicatriz	2	5,6
Absceso	4	11,1
Granuloma	13	36,1
Granuloma con epitelio en proliferación	8	22,2
Quiste	9	25,0

Tabla 9: Número de casos y frecuencia de las lesiones periapicales.

4.3.3- Resultados histopatológicos de los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7 mm).

Podemos observar en la Tabla 10 la clasificación histopatológica y la frecuencia de presentación de los quistes de nuestra casuística. El **quiste gingival** muestra varias cavidades quísticas revestidas por un epitelio no queratinizado con un espesor de 3 a 4 células, en el que se puede apreciar espesamientos focales con células claras, junto con un infiltrado inflamatorio crónico de escasa intensidad y depósitos de placa bacteriana, además de formación de quistes satélites (Fig. 6).

De un modo similar se puede observar la estructura histológica del **quiste periodontal**, en el cual vemos un tejido fibroconectivo con mínima inflamación crónica y con presencia de un epitelio de revestimiento quístico con un espesor de 2 a 3 células, en donde se puede apreciar un espesamiento focal de células claras. Se puede apreciar entre el revestimiento epitelial y el conectivo adyacente una banda hialina.

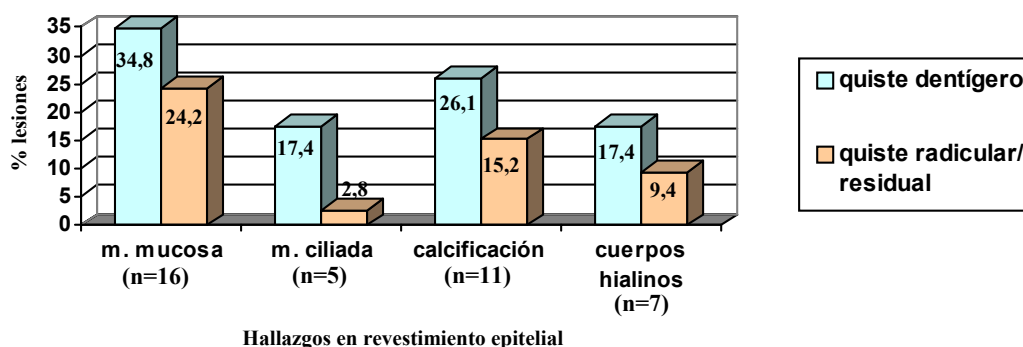
El epitelio del **quiste odontogénico glandular** está constituido por células cilíndricas o cuboidales que rodean pequeños espacios quísticos con disposición cribiforme, donde se pueden apreciar productos de secreción que son positivos al PAS, al igual que las células de los estratos más superficiales, las cuales tienen aspecto de células mucosas, que se tiñen con color verde luz con el método Tricómico Masson (Fig. 7). A nivel del tejido conectivo hay un infiltrado inflamatorio crónico y células gigantes de cuerpo extraño.

En relación a los **queratoquistes odontogénicos**, 8 de ellos son de tipo paraqueratósicos, y uno de tipo ortoqueratósico (lesión 48), teniendo todos ellos una pared uniforme con una media de espesor de entre 6 y 8 células. En 2 de ellos se detectan cuerpos hialinos de Ruhston (lesiones 49 y 52), en zonas donde el epitelio ha perdido la arquitectura típica de queratoquiste, encontrándose en el conectivo adyacente infiltrados inflamatorios. En la cápsula se observan restos epiteliales en 3 de los casos (lesiones 45, 51 y 52), habiendo en los dos primeros quistes satélites. Hay 5 casos que presentan infiltrados inflamatorios en algunas zonas, encontrándose en 3 de ellos cristales de colesterol y calcificación distrófica (lesiones 46, 49 y 51), teniendo el primero de ellos hemosiderina.

Tipo de quiste odontogénico	Nº de casos	% del total
Quiste dentígero	23	33,8
Quiste radicular /residual	33	48,5
Queratoquiste	9	13,2
Quiste gingival del adulto	1	1,5
Quiste periodontal lateral	1	1,5
Quiste glandular	1	1,5

Tabla 10: Número de casos y frecuencia de los distintos tipos de quistes odontogénicos de la muestra.

Las hallazgos histopatológicos de los **quistes radiculares/residuales** (33 casos), y los **quistes dentígeros** (23 casos) han sido detalladas en las Tablas 33 y 34, representándose a continuación en las siguientes gráficas los aspectos más relevantes.



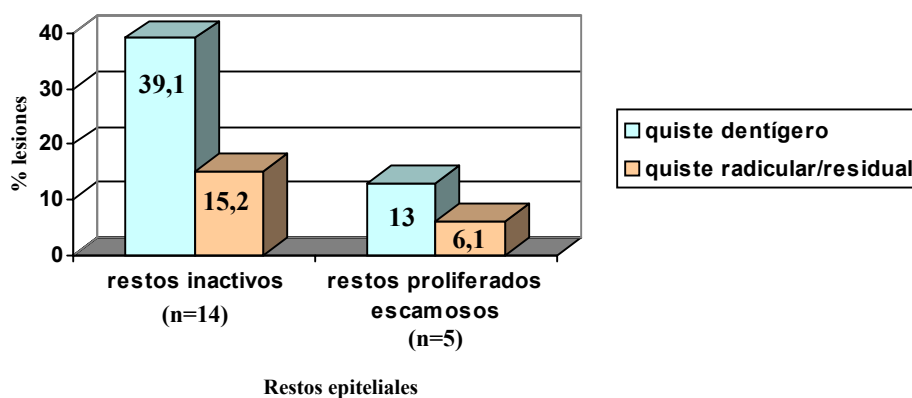
Gráfica 6: Frecuencia de fenómenos metaplásicos y aparición de cuerpos hialinos y de calcificación distrófica intraepitelial en el revestimiento epitelial de quistes dentígeros y radiculares/residuales.

*Las proporciones están en función del total de casos de cada tipo de quiste, n=23 para los quistes dentígeros, y n=33 para los quistes radiculares/residuales.

Las células mucosas están o bien aisladas y dispersas o bien en grupos en todas las capas epiteliales excepto en la capa basal. Por otro lado los cuerpos hialinos tienen formas de filamentos o de “horquilla” y de esferas con capas concéntricas a modo de “hojas de una cebolla”, siendo su número muy variable, llegando a ser en algunos casos muy escaso. Los tres casos con cuerpos hialinos del grupo de quistes radiculares/residuales corresponden en concreto a tres quistes residuales. Las

calcificaciones distróficas intraepiteliales encontradas tienen formas más o menos irregulares, excepto en un caso (lesión 63) donde se pudo observar estructuras redondeadas con capas concéntricas a modo de cuerpos de Rushton, aunque sin el aspecto hialino propio de los mismos (Fig. 8).

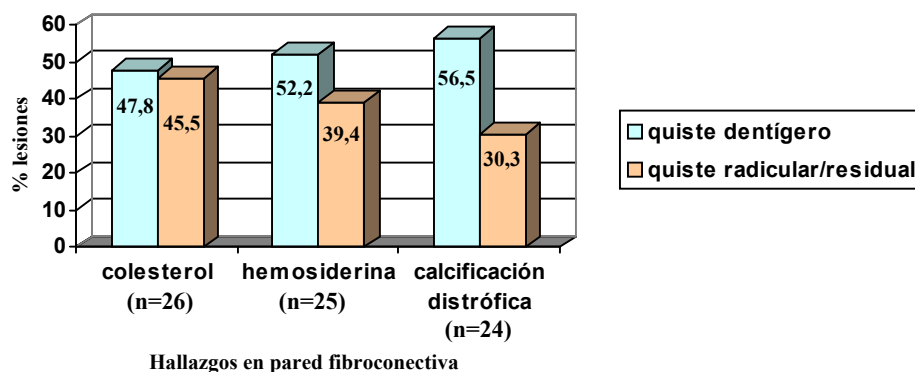
Los restos odontogénicos inactivos corresponden a la forma habitual de estas estructuras epiteliales. Los restos proliferados escamosos están formados por islas de mayor tamaño con una mayor diferenciación escamosa, rodeadas en todos los casos por tejido fibroso maduro (Fig. 9). En la Gráfica 7 se ha representado los distintos porcentajes de estos dos tipos de restos epiteliales. En uno de los quistes dentígeros (lesión 67) las islas son de gran tamaño, observándose en algunos islotes células claras, otros con quistificación intraepitelial, metaplasia mucosa y cuerpos hialinos de Rushton. Además en esta misma lesión nos encontramos en otra zona de la pared fibroconectiva con algunas islas de células epiteliales claras tipo restos de Serres, observándose como en uno de los islotes se está produciendo una quistificación (Fig. 10).



Gráfica 7: Frecuencia de aparición de restos epiteliales inactivos y proliferados escamosos en el seno de la pared fibroconectiva de quistes dentígeros y radiculares/residuales.

*Las proporciones están en función del total de los casos de cada tipo de quiste, n= 23 para los quistes dentígeros, y n=33 para los quistes radiculares/residuales.

En la Gráfica 8 podemos observar la frecuencia de aparición de los cristales de colesterol, hemosiderina y calcificación distrófica en la pared fibroconectiva de los quistes dentígeros y radiculares/residuales.



Gráfica 8: Frecuencia de aparición en la pared fibroconectiva de quistes dentígeros y radiculares/residuales de cristales de colesterol, hemosiderina y calcificación distrófica.

*Las proporciones están en función del total de casos de cada tipo de quiste, n=23 para los quistes dentígeros, y n=33 para los quistes radiculares/residuales.

De los 23 quistes dentígeros 6 presentan en la pared fibroconectiva tejido de granulación (representando un 26,1% del total de los quistes dentígeros), mientras que de los 33 quistes radiculares/residuales 14 presentan este tejido en la pared (42,4% de todos los quistes de origen inflamatorio).

En relación con el tipo de inflamación en 11 quistes dentígeros es crónica, constituida por un infiltrado linfoplasmocitario fundamentalmente, en otros 11 de tipo crónica reagudizada, donde se distingue un infiltrado polimorfonuclear además de linfocitos y células plasmáticas (correspondiendo al 47,8% cada tipo), mientras que en un caso no se ha encontrado infiltrado inflamatorio alguno. En el grupo de quistes radiculares/residuales encontramos 15 casos de tipo crónico (45,5%) y 17 casos con inflamación de tipo mixto (51,5%). También hay un caso sin inflamación.

En 8 de los quistes dentígeros (34,8%) y 6 de los radiculares/residuales (18,2%) se han encontrado células gigantes, y en 3 casos (13%) y 6 (18,2%) respectivamente histiocitos espumosos. En un quiste dentígero (lesión 61) se han detectado heparinocitos, y en 2 casos de los quistes radiculares/residuales (lesiones 81 y 92) células eosinófilas.

4.3.4- Resultados histopatológicos de los tumores odontogénicos.

En la Tabla 11 quedan reflejados el número de casos y la frecuencia de las lesiones que forman parte del grupo de los tumores odontogénicos.

El **ameloblastoma unicuístico** (lesión 110) tiene un epitelio revestimiento formado por epitelio reducido del esmalte a partir del cual se observa una proliferación de epitelio ameloblástico tanto mural como intraluminal, dando lugar a un ameloblastoma de patrón folicular, junto a áreas con degeneración quística (patrón quístico). A nivel del fibroconectivo no se observa inflamación, y se pueden ver numerosos restos de epitelio odontogénico de aspecto inactivo.

El **quiste odontogénico con ameloblastoma** (lesión 114) se caracteriza por tener en su cara externa zonas de revestimiento mucoso del seno maxilar junto con hueso laminar de pared sinusal. El epitelio de revestimiento quístico es de tipo pavimentoso, sobre el que se puede apreciar zonas con transformaciones ameloblásticas incipientes (Fig. 11) y otras con desarrollo de ameloblastoma tanto intraluminal como mural, con patrón de tipo folicular. A nivel de la cápsula hay un infiltrado inflamatorio crónico junto con algunas células gigantes de cuerpo extraño.

El ameloblastoma plexiforme (lesión 112) está desarrollado a partir de un epitelio de revestimiento, donde además de este patrón, se pueden observar nidos de epitelio de ameloblástico de aspecto folicular, y un infiltrado inflamatorio de tipo mixto. Esta lesión corresponde a una recidiva de un ameloblástoma de tipo unicuístico (lesión 111), que muestra una capa basal con transformación ameloblástica, mientras que los estratos suprabasales tienen un aspecto reticular.

El ameloblastoma sólido (lesión 113) tiene un patrón acantomatoso y se caracteriza por presentar secciones de tejido fibroconectivo revestidos por epitelio malpighiano que muestran un crecimiento neoplásico constituido por nidos de células

que forman folículos, algunos de los cuales muestran en su interior diferenciación escamosa dando lugar a perlas de queratina (Fig. 12).

Los **ameloblastomas periféricos** se caracteriza por presentar islotes de epitelio ameloblástico con un patrón de tipo folicular y acantomatoso. En la lesión 116 se observan algunos cordones de epitelio escamoso que surgen del epitelio de la encía, lo que corresponde a una hiperplasia papilar (Fig. 13). También se aprecia como los islotes de epitelio ameloblástico surgen del epitelio superficial (Fig. 14), el cual presenta en algunas áreas localizadas un aspecto reticular y una capa basal con disposición en empalizada y polarización inversa.

El **ameloblastoma sobre quiste dentígero** muestra un epitelio de revestimiento habitual, no transformado y en algunas áreas presenta diferenciación ameloblástica, junto con epitelio ya ameloblástico formando nidos en la pared fibroconectiva siguiendo un patrón de tipo folicular.

Característicamente estas lesiones quísticas con transformaciones ameloblásticas están constituidas por consiguiente por tejidos blandos y contenido fluido de viscosidad variable que se pierde mayoritariamente en el tallado macroscópico de las lesiones. En correlación anatomopatológica con la radiología hemos encontrado que estas lesiones son radiolúcidas con signos variables de agresividad local (Figs. 15 y 16), sin embargo el paciente con ameloblastoma en quiste dentígero, la imagen radiológica presenta un diente incluido como corresponde al quistes dentígero (Fig. 17), y es el único material radiopaco en estas lesiones que están formadas por tejidos blandos consiguientemente radiotransparentes.

Los **tumores odontogénicos epiteliales calcificantes** aparecen como neoformaciones de células epiteliales poliédricas de citoplasma eosinófilo y núcleo polimorfo, disponiéndose en estratos y cordones alrededor y dentro de los cuales se encuentra un material eosinófilo de tipo amiloide que es positivo para el Rojo Congo y la Tioflavina T. La proporción del componente epitelial varía, y en tres de los cuatro casos hay estructuras mineralizadas. También se puede observar en la lesión 120 la presencia de algunas células de citoplasma pálido en el componente epitelial del tumor.

En el caso del TOEC periférico se puede apreciar una continuidad entre el epitelio tumoral y el epitelio de la encía (Fig. 18).

El quiste radicular con transformación maligna muestra en el estudio anatomopatológico un **carcinoma epidermoide** bien diferenciado, con abundantes atipias y mitosis anormales. Hay un infiltrado inflamatorio crónico con células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño. Esta lesión corresponde a una recidiva, cuya lesión primaria estaba formada por un quiste de origen inflamatorio sobre el que se ha desarrollado un carcinoma (dato reseñado en el historial médico del paciente).

El **fibrosarcoma ameloblástico** aparece como una tumoración central de estroma fibroso denso con células dispuestas en haces que se entrecruzan, presentando una marcada atipia y abundantes mitosis, junto con islotes y cordones de epitelio con disposición periférica en empalizada y aspecto de retículo estrellado en el centro. Periféricamente al tumor hay una condensación en la cual se puede apreciar estructuras fibroconectivas sin atipias citológicas que se disponen a modo de pseudocápsula, y en cuyo seno puede verse algunos cordones epiteliales odontogénicos sin transformación ameloblástica (Fig. 19).

El **tumor odontogénico escamoso periférico** muestra islotes de epitelio plano estratificado sobre un conectivo celular fibroso, los cuales muestran una apariencia inactiva, observándose en algunos de ellos diferenciación escamosa y calcificaciones en su parte central, mientras en otros se han producido quistificaciones. Se observa en la Fig. 20 como existe una continuación entre algunos islotes y el epitelio mucoso suprayacente.

El **fibroodontoma ameloblástico** muestra una combinación de fibroma ameloblástico y de odontoma complejo, mostrando el primero un tejido conjuntivo con gran celularidad, sobre el que se asienta un epitelio de aspecto ameloblástico, con disposición en empalizada periférica y formación de retículo estrellado, adoptando forma de cordones, y hebras que dan lugar numerosas yemas y prolongaciones. Hay también zonas de hialinización rodeando al epitelio. Además de este epitelio de tipo ameloblástico se pueden observar algunas islas y hebras de menor tamaño constituidas por epitelio odontogénico de tipo inactivo. El odontoma complejo muestra tejidos

mineralizados semejantes al esmalte y a la dentina dispuestos de un modo desorganizado.

El estudio microscópico del **fibroma odontogénico periférico** nos muestra además del epitelio superficial un tejido básicamente fibroso en cuyo seno se encuentran algunas islas de epitelio odontogénico de aspecto inactivo y depósitos de calcificaciones distróficas. Los restos epiteliales se encuentran en la zona más alejada del epitelio superficial.

Los **odontomas** compuestos presentan algunos dentículos alrededor de los cuales hay tejido conjuntivo organizado a modo de ligamento periodontal, donde se pueden ver restos epiteliales de Malassez (lesión 128), y cordones de epitelio reducido junto con ameloblastos secretores (lesión 129).

El odontoma complejo está constituido por tejido mineralizados tipo esmalte y dentina dispuestos de modo desorganizado, entre los que se disponen tanto en su interior como alrededor cordones y hebras de epitelio del tipo de ameloblastos secretores. Además se encuentra cordones de epitelio asociados a numerosas calcificaciones esféricas con aspecto de células fantasma, e incluso, como se puede observar en la Fig. 21, este epitelio llegan a formar una cavidad quística.

El **carcinoma ameloblástico** está constituido por cordones ameloblásticos que presentan atipias y algunas mitosis que tienen conformación anormal. Entre los cordones ameloblásticos el estroma es laxo, con zonas mixoides, y contiene células estrelladas y fusiformes entremezcladas, de configuración histológica dentro de los límites de la normalidad.

El **mixoma odontogénico** muestra abundante material intercelular amorfo que presenta en su seno células dispersas con forma estrellada y fusiforme. La lesión es atravesada por algunos haces colágenos y fibras reticulínicas de disposición irregular que en algunos niveles son más abundantes dando un aspecto fibromatoso. El componente epitelial está formado en este caso por cordones de aspecto inactivo.

El **quiste odontogénico calcificante** muestra un epitelio poliestratificado escamoso donde la capa de células basales muestra una disposición en empalizada,

observándose algunos focos de células sin núcleo aumentadas de tamaño, que han sufrido queratinización, denominadas células fantasma. También se puede apreciar un foco formado por estas células que se localiza en la pared fibroconectiva, en la cual hay un infiltrado de tipo crónico, con linfocitos, células plasmáticas y células gigantes.

Tipo de lesión	Nº de casos	Tipo de lesión	Nº de casos
Ameloblastoma sólido	2	Tumor odontogénico escamoso	1
Ameloblastoma quístico	2	Quiste odontogénico calcificante	1
Ameloblastoma periférico	2	Fibroodontoma ameloblástico	1
Ameloblastoma sobre quiste odontogénico	2	Fibrosarcoma ameloblástico	1
Carcinoma ameloblástico	1	Odontoma complejo	1
Carcinoma epidermoide sobre quiste radicular	1	Odontoma compuesto	2
Tumor odontogénico epitelial calcificante	3	Fibroma odontogénico periférico	1
Tumor odontogénico epitelial calcificante periférico	1	Mixoma odontogénico	1

Tabla 11: Número de casos de cada tipo de tumor odontogénico y quiste malignizado.

4.4.- Inmunohistoquímica de las lesiones estudiadas.

La valoración de los resultados inmunohistoquímicos se realizó en todas las muestras efectuando comparación con cortes control positivos de tal forma que se consideraron positivos los que presentaron una inmunotinción semejante, presentándose en las Tablas 12, 13 y 14 los valores obtenidos. Se han ejemplificado algunos de estos hallazgos en las Figs. 22 a 34, indicadas también en las tablas.

El antígeno epitelial de membrana (EMA), y el carcinoembrionario (CEA) en los restos de Malassez presentes en los ligamentos periodontales de los dientes con lesiones periapicales, en los restos de la lámina dental habituales (pertenecientes a la leucoplasia y el liquen plano), y con células claras (en la bolsa periodontal y el nódulo diaprúesico), así como los restos presentes en la pared fibroconectiva de los quistes y de la cicatriz de un antiguo ameloblastoma, han resultado negativos. El antígeno nuclear de proliferación

celular (PCNA) no está presente en ninguna de las células epiteliales de los restos odontogénicos arriba citados.

Quistes odontogénicos	EMA	CEA	PCNA
Quiste dentígero	Positivo (d) En hiperplasia (a) (Fig. 22)	Positivo (a,d) Crestas débilmente Contenido luz +	Bajo (b)
Quiste radicular/residual	Positivo (a,d)	Positivo (a,d) Contenido luz +	Bajo (b)
Queratoquiste	Positivo (e) Con inflamación (a) Variante ortoqueratinizante negativa	Positivo (e) Con inflamación (d)	Moderado (c) Igual en áreas con inflamación en pared
Quiste odontogénico glandular	Positivo (d) (Fig. 23)	Positivo (d)	Moderado (a) (Fig. 24)
Quiste periodontal lateral	Positivo (d) Células claras: membrana débilmente	Positivo (e)	Bajo (b)
Quiste gingival del adulto	Positivo (d) Células claras: membrana débilmente	Positivo (e)	Bajo (b)

Tabla 12: Inmunofenotipo del epitelio de revestimiento de los quistes odontogénicos; (a) todos los estratos; (b) capa basal; (c) estratos intermedios; (d) capas suprabasales; (e) capas más superficiales.

Diversos aspectos histopatológicos de los quistes odontogénicos	EMA	CEA	PCNA
Células mucosas	Negativo	Positivo Tinción fuerte del citoplasma (Fig. 25)	Ausente
Cuerpos hialinos	Negativo (Fig. 26)	Negativo	Ausente
Restos epiteliales proliferativos de aspecto escamoso	Positivo Tinción débil en alguna isla	Positivo Tinción fuerte en algún cordón (Fig. 27)	Bajo
Células inflamatorias de la pared fibroconectiva	Células plasmáticas son positivas (Fig. 26)	Neutrófilos son positivos	Algunas células inflamatorias

Tabla 13: Inmunofenotipo de algunos aspectos histopatológicos que presentan los quistes odontogénicos.

Tumores odontogénicos y quistes con transformaciones tumorales	EMA	CEA	PCNA
Quiste con transformación ameloblástica:			
- Epitelio quístico normal	Positivo (d) (Fig. 28)	Positivo (d,e)	Bajo (Figs. 29 y 30)
- Transformación ameloblástica mural	Negativo (Fig. 28)	Negativo	Moderado (Fig. 29 y 30)
Ameloblastoma unikuístico	Positivo (e)	Positivo (e)	Moderado
Ameloblastoma:			
- patrón folicular	Negativo	Negativo	Moderado
- patrón plexiforme	Negativo	Negativo	Moderado (Fig.31)
- patrón quístico	Positivo (e)	Positivo (e)	
- patrón acantomatoso	Positivo (f) Débilmente	Positivo (f) (Fig. 32)	Moderado
Ameloblastoma periférico	Negativo	Negativo	Moderado
Carcinoma ameloblástico	Negativo	Negativo	Elevado
TOEC	Positivo (a) Débilmente	Negativo	Bajo
Tumor odontogénico escamoso periférico	Positivo (c) Débilmente (Fig. 33)	Positivo (c) En algunos islotes	Bajo (b)
Quiste odontogénico calcificante:			
- epitelio	Positivo (e)	Positivo (e)	Moderado (b)
- células fantasma	Positivo (fragmentos laminares periféricos)	Positivo (fragmentos laminares periféricos)	Ausente
Fibroma odontogénico periférico	Negativo	Negativo	Ausente
Mixoma odontogénico	Negativo	Negativo	Ausente
Fibroodontoma ameloblástico	Negativo	Negativo	Bajo (b)
Fibrosarcoma ameloblástico*			
Carcinoma epidermoide sobre quiste radicular	Positivo (a)	Positivo (células con diferenciación escamosa)	Elevado (b) (Fig. 34)

Tabla 14: Inmunofenotipo del epitelio de los tumores odontogénicos y los quistes con transformaciones tumorales; (a) todos los estratos; (b) capa basal; (c) células centrales; (d) capas suprabasales; (e) estratos más superficiales; (f) estratos escamosos.

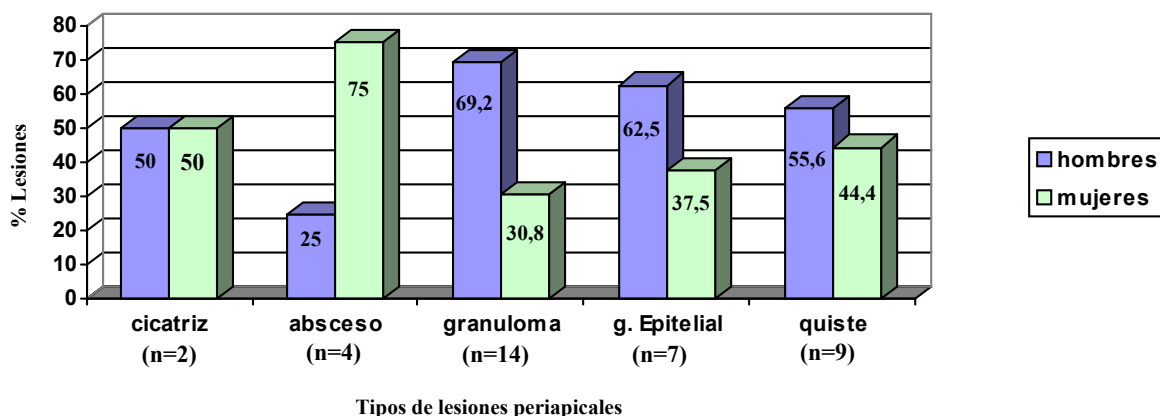
* lesión de la que solo se dispone un corte histológico, por lo que no se ha realizado el estudio inmunohistológico pertinente.

4.5.- Relación entre resultados clínicos e histopatológicos.

En este apartado se van a exponer los resultados de la asociación entre la edad, el sexo, y la localización anatómica con datos histopatológicos de las lesiones periapicales y quistes. Además se reseñará la relación que guarda la existencia de epitelio proliferado en las lesiones periapicales con la enfermedad periodontal de los pacientes afectados. En el caso de los tumores, en las Tablas 11 y 35 quedan reseñados los tipos histopatológicos y los datos concernientes a la edad, sexo de los pacientes, junto a la localización de la lesión.

4.5.1.-Lesiones periapicales: edad y sexo según los tipos histopatológicos (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

En relación al sexo se puede apreciar en la Gráfica 9 como la diferencia en el número de lesiones a favor de los hombres se hace más notoria en los abscesos, donde hay un 25% de hombres (1/4) y un 75% (3/4) de mujeres, y en los granulomas, donde hay un 69,2% de hombres (9/13) y un 30,8% de mujeres (4/13).



Gráfica 9: Proporción de los tipos histopatológicos de las lesiones periapicales en relación al sexo.

*Las proporciones están en función del número total de cada tipo de lesión periapical.

En cuanto a la edad, cabe destacar que el 75% (6/8) de los granulomas con epitelio en proliferación pertenecen al grupo de edad ≥ 51 años, mientras que el 25% (2/8) restante pertenecen a pacientes entre 31-50 años (Tabla 15).

Tipo de lesión	1-30 años		31-50 años		≥ 51 años	
	N	%	N	%	N	%
Cicatriz	0	0	1	50	1	50
Absceso	1	25	2	50	1	25
Granuloma	5	38,5	5	38,5	3	23
Granuloma con epitelio en proliferación	0	0	2	25	6	75
Quiste	4	44,4	2	22,2	3	33,3
Total	10	27,7	12	33,3	14	38,9

Tabla 15: Relación entre la edad y el número de lesiones y su proporción según los diferentes tipos histológicos de las lesiones periapicales.

*Las proporciones están en función del número total de lesiones dentro de cada tipo histológico

4.5.2.-Relación entre enfermedad periodontal y existencia de epitelio proliferado en las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

El 42,9% (3/7) de los pacientes sin periodontitis presentan lesiones con epitelio en proliferación o quistes periapicales, mientras que el 60% (6/10) de los pacientes que presentan enfermedad periodontal tienen en el seno de su lesión periapical epitelio en proliferación (Tabla 16). Aunque el porcentaje de casos con epitelio proliferado es mayor en los pertenecientes a pacientes con enfermedad periodontal, la diferencia no se muestra estadísticamente significativa ($p=0,637$ para el test exacto de Fisher).

		<i>Epitelio en proliferación</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Enfermedad periodontal</i>	Si	6	60	4	40	10
	No	3	42,9	4	57,1	7
Total		9	52,9	8	47,1	17

Tabla 16: Distribución de la presencia de epitelio en proliferación según la existencia de enfermedad periodontal, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,637$

4.5.3.-Relación entre la localización y los tipos histopatológicos de las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

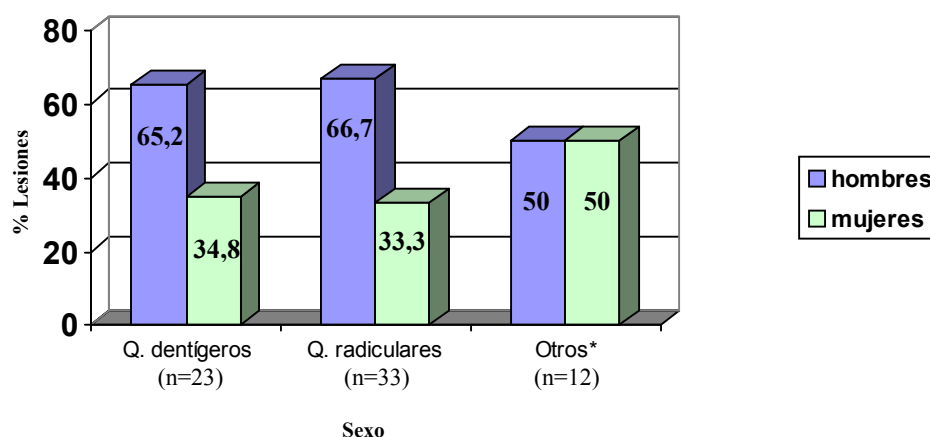
Al considerar los distintos tipos histopatológicos de las lesiones periapicales de nuestra casuística, según la localización anatómica (Tabla 17), podemos apreciar como destaca que el 54,2% (13/24) de las lesiones del maxilar superior presentan epitelio en proliferación o formación quística, mientras que en el maxilar inferior la proporción es del 33,3% (4/12).

	Maxilar superior				Maxilar inferior			
	I-C		PM-M		I-C		PM-M	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cicatriz periapical	0	0	1	50	0	0	1	50
Absceso	0	0	2	50	0	0	2	50
Granuloma	2	15,4	6	46,2	0	0	5	38,5
Granuloma con epitelio en proliferación	4	50	2	25	0	0	2	25
Quiste	2	22,2	5	55,6	1	11,1	1	11,1

Tabla 17: Número y proporción de los distintos tipos histológicos de las lesiones periapicales en relación a la localización anatómica.

4.5.4.-Quistes odontogénicos: edad y sexo según los tipos histopatológicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7 mm).

La gran diferencia del número de lesiones observada entre hombres y mujeres en los quistes odontogénicos de la muestra aparece tanto en los quistes dentígeros (65,2% de quistes en hombres frente al 34,8% en mujeres) como en los quistes radiculares/residuales (66,7% en hombres y 33,3% en mujeres) (Gráfica 10).



Gráfica 10: Proporción de lesiones del grupo C (quistes) en relación al sexo.

*Las proporciones están en relación al número total de lesiones de cada tipo histológico.

*: queratoquistes, quiste gingival, periodontal lateral y glandular.

En la Tabla 18 podemos apreciar la distribución de las lesiones según el tipo histológico y los distintos grupos de edad.

Tipo de lesión	1-30 años		31-50 años		>51 años	
	N	%	N	%	N	%
Quiste dentígero	6	26,1	9	39,1	8	34,4
Quiste radicular / residual	9	27,3	14	42,4	10	30,3
Qtros*	2	16,7	7	58,3	3	25,0
Total	17	25	30	44,1	21	30,9

Tabla 18: Relación entre edad y número de casos y su proporción según los distintos tipos histopatológicos de los quistes odontogénicos.

*Las proporciones están en relación con el número total de lesiones de cada tipo histológico.

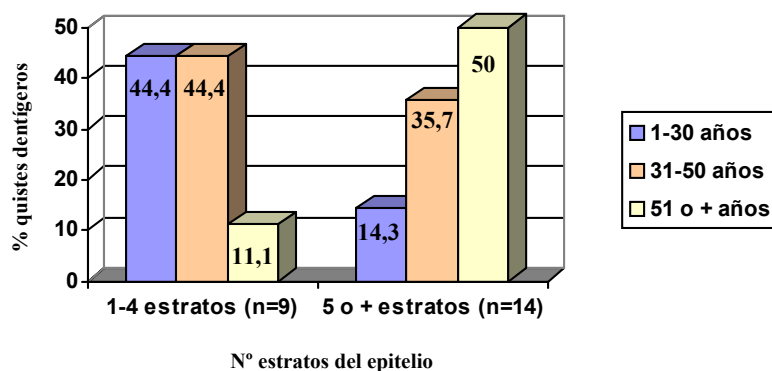
*:queratoquistes, quiste gingival, periodontal lateral y glandular.

4.5.5.-Relación entre la edad y el sexo y los parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.

En los quistes dentígeros y radiculares/residuales no se han encontrado incidencias significativas entre el sexo de los pacientes y los parámetros anatomopatológicos estudiados en relación al epitelio (hiperplasia, metaplasia...),

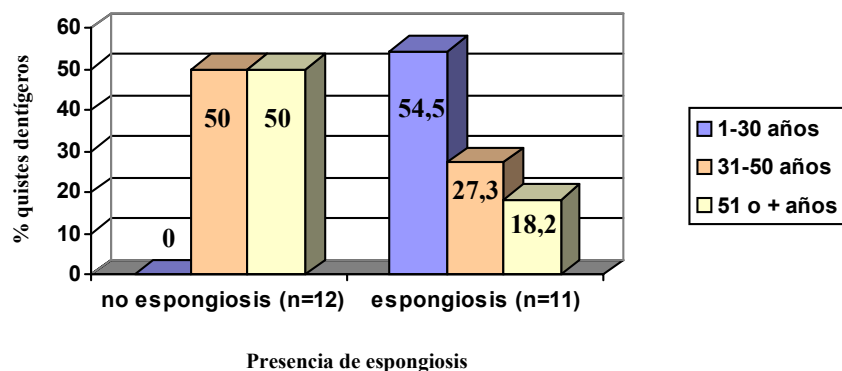
fibroconectivo (depósitos de hemosiderina, colesterol y calcificaciones) e infiltrado inflamatorio de las lesiones quísticas.

En relación a la edad de los pacientes con estos tipos de lesiones, se aprecia en los **quistes dentígeros** como de los 6 casos con presencia de crestas en el epitelio de revestimiento, 5 pertenecen al 1^{er} grupo de edad (1-30 años). El número de estratos del revestimiento epitelial (Gráfica 11), la aparición de cristales de colesterol, hemosiderina y calcificaciones distróficas (Gráfica 12) aumenta con la edad de los pacientes, mientras que el grado de espongirosis encontrado en el epitelio disminuye al aumentar la edad del paciente (Gráfica 13). Por otro lado los 4 quistes dentígeros que tienen cuerpos hialinos corresponden al grupo de pacientes ≥ 51 años, y los 8 quistes dentígeros que tienen cambios metaplásicos mucosos pertenecen a pacientes de los grupos de edades 2^o (31-50 años) y 3^o (≥ 51 años). Finalmente hay que señalar que 3 de los 6 casos de calcificaciones intraepiteliales corresponden a pacientes ≥ 51 años, perteneciendo uno de los restantes a un paciente de 50 años.



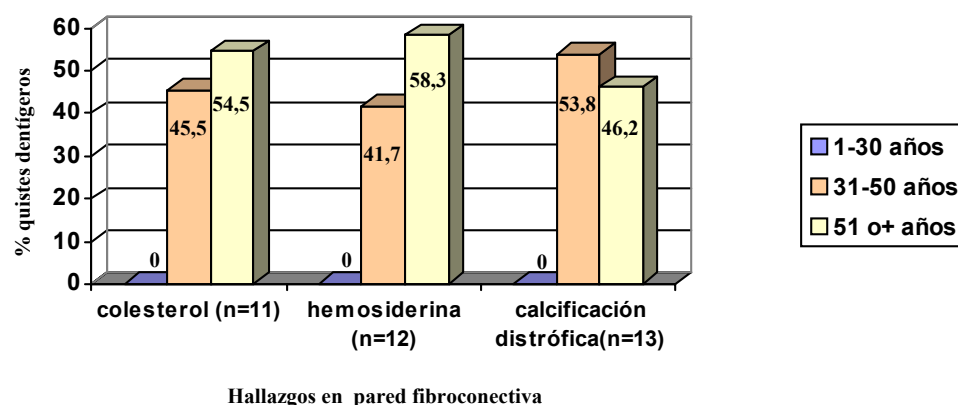
Gráfica 11: Proporción de quistes dentígeros según la relación entre la edad y el número de estratos del revestimiento epitelial.

*Las proporciones están en relación al número total de quistes dentígeros de cada grupo de estratos celulares.



Gráfica 12: Proporción de quistes dentígeros según la relación edad-espongiosis del revestimiento epitelial.

*Las proporciones están en relación al número total de quistes dentígeros según tengan o no espongiosis.

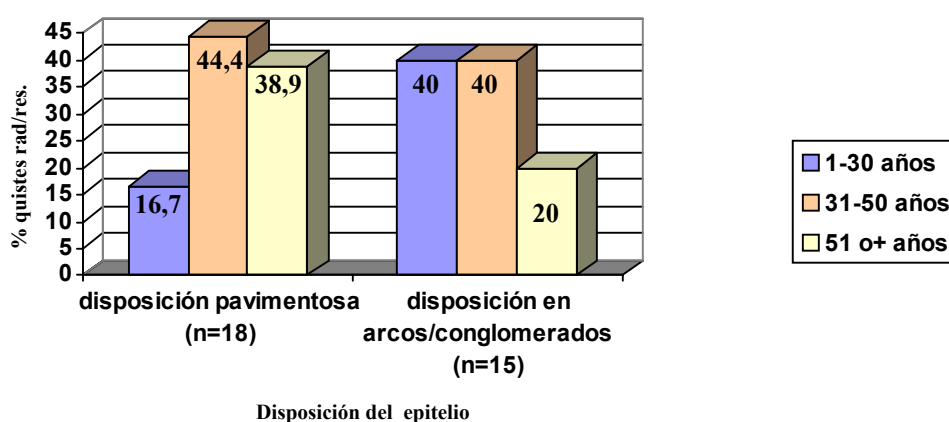


Gráfica 13: Proporción de quiste dentígeros según la edad y la existencia de colesterol, hemosiderina y calcificación distrófica.

*Las proporciones están en relación al número total de lesiones que tienen en su pared conectiva cada uno de estos hallazgos.

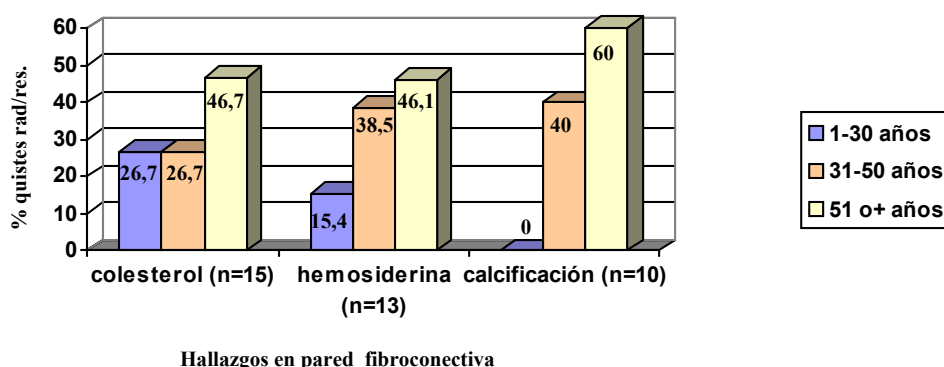
Los restos epiteliales inactivos se encuentran en quistes de pacientes del 1^{er} y 2^o grupo de edad, excepto un caso. Cuando observamos la presencia de restos epiteliales y calcificación distrófica en la pared, vemos como 3 de los 4 casos que tienen restos epiteliales pero no calcificaciones corresponden al grupo de edades entre 1 y 30 años, perteneciendo el caso restante a un paciente de 36 años. Por otro lado, aquellos casos que no tienen restos epiteliales y sí calcificaciones, pertenecen a pacientes del 2^o y 3^{er} grupo de edad.

En los **quistes radiculares/residuales** se aprecia que con la edad aumenta el numero de casos en los que la disposición del epitelio es pavimentosa (Gráfica 14) y en la pared se observa un aumento de colesterol, hemosiderina y calcificación distrófica a medida que aumenta la edad de los pacientes, no encontrándose calcificaciones en la pared fibroconectiva en el 1^{er} grupo de edad (Gráfica 15). Los quistes con calcificaciones intraepiteliales pertenecen a pacientes del 2^o y 3^{er} grupo de edad, excepto un caso de un paciente de 27 años. En relación a los restos epiteliales inactivos, estos se han encontrado en el primer y segundo grupo de edades.



Gráfica 14: Proporción de quistes radiculares según la edad y la disposición del epitelio de revestimiento.

*Las proporciones están en relación al número total de lesiones de cada tipo de disposición.



Gráfica 15: Proporción de quistes radiculares/residuales según la edad y la existencia en la pared fibroconectiva de colesterol, hemosiderina y calcificación distrófica.

*Las proporciones están en relación al número total de lesiones que tienen en su pared conectiva cada uno de estos hallazgos.

4.5.6.-Localización de los distintos tipos histopatológicos de los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7 mm).

Podemos observar la distribución y proporción de los quistes dentígeros y radiculares/residuales según la localización anatómica en la Tabla 19. Con respecto a los otros tipos de quistes odontogénicos, podemos encontrar sus diferentes localizaciones en la Tabla 35.

	Maxilar superior				Maxilar inferior			
	I-C		Pm-M		I-C		Pm-M	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Quiste dentígero	6	26,1	2	8,7	0	0	15	65,2
Quiste radicular / residual	13	39,4	9	27,3	3	9,1	8	24,4

Tabla 19: Relación entre la localización y los quistes dentígeros y radiculares/residuales.

Debido a la gran dispersión de datos que se produjo cuando se relacionaron los distintos aspectos histopatológicos de los quistes dentígeros y radiculares/residuales con las diferentes localizaciones anatómicas, y por no considerarse de interés, no se han reseñado en el presente trabajo.

4.6.-Relación entre los parámetros histopatológicos de los quistes dentígeros, radiculares (mayores de 7 mm) y residuales.

En este apartado se estudiarán las variables histopatológicas del epitelio de revestimiento, de la pared fibroconectiva y del infiltrado inflamatorio en relación a la presencia en el epitelio de revestimiento de metaplasia mucosa, cuerpos hialinos y calcificaciones intraepiteliales. Debido a la escasa frecuencia de estos fenómenos, como se especificó en el apartado 3.- Material y método, hemos agrupado a los quistes dentígeros, radiculares y residuales, utilizando para el análisis de las variables

cuantitativas el test exacto de Fisher, y el test de Chi-cuadrado de Pearson en aquellos casos en que en la tabla de contingencia todas las celdas tienen una frecuencia esperada mayor de 5.

En primer lugar hay que destacar que en los 5 quistes que tienen en su pared restos proliferados escamosos se puede ver como estos se encuentran en zonas del fibroconectivo libre de inflamación, no presentando el epitelio de revestimiento crestas. Además en los 3 quistes dentígeros hay metaplasia mucosa en el revestimiento epitelial, además de ciliada en uno de ellos.

En relación con la aparición de metaplasia mucosa/ciliar se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) según la presencia de crestas en el epitelio de revestimiento, observándose en la Tabla 20 que el porcentaje de quistes con crestas es menor cuando hay metaplasia mucosa/ciliar que cuando no la hay (12,5% frente a 52,5%).

		<i>Crestas</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Metaplasia mucosa/ciliar</i>	Si	2	12,5	14	87,5	16
	No	21	52,5	19	47,5	40
Total		23	41,1	33	58,3	56

Tabla 20: Distribución de la presencia de crestas según haya metaplasia mucosa/ciliar o no, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,014$ (aplicado puesto que 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la metaplasia mucosa y la presencia de hemosiderina (68,8% de casos con metaplasia mucosa frente al 35% de casos sin metaplasia mucosa) para el test de Chi-cuadrado de Pearson ($p=0,046$) (Tabla 21).

		<i>Hemosiderina</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Metaplasia mucosa/ciliar</i>	Si	11	68,8	5	31,2	16
	No	14	35	26	65	40
Total		25	44,6	31	55,4	56

Tabla 21: Distribución de la presencia de hemosiderina según haya metaplasia mucosa/ciliar o no, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,046$ (aplicado puesto que 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

En cuanto a la presencia de calcificaciones en la pared fibroconectiva en los quistes que tienen metaplasia mucosa del revestimiento epitelial, hemos detectado una tendencia a la asociación sin alcanzar la significación estadística (Tabla 22). Además, cuando agrupamos las calcificaciones de la pared y del epitelio (Tabla 23), aunque se obtienen diferencias apreciables (68,8% de los quistes con metaplasia mucosa tienen calcificaciones frente al 45% de quistes con calcificaciones y sin metaplasia mucosa), estas no son estadísticamente significativas ($p=0,190$ para el test de Chi-cuadrado de Pearson).

		<i>Calcificación en pared fibroconectiva</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Metaplasia mucosa/ciliar</i>	Si	10	62,5	6	37,5	16
	No	14	35	26	65	40
Total		24	42,9	32	57,1	56

Tabla 22: Distribución de la presencia de calcificaciones distróficas en la pared fibroconectiva según haya metaplasia mucosa/ciliar o no, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,114$ (aplicado puesto que 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

		<i>Calcificación en pared y/o intraepitelial</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Metaplasia mucosa/ciliar</i>	Si	11	68,8	5	31,2	16
	No	18	45	22	55	40
Total		29	51,8	27	48,2	56

Tabla 23: Distribución de la presencia de calcificaciones distróficas en la pared fibroconectiva y/o en el epitelio según haya metaplasia mucosa/ciliar o no, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,190$ (aplicado puesto que 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

Observamos en la Tabla 24 que es más frecuente la presencia de inflamación crónica cuando hay metaplasia mucosa/ciliar en los quistes de la muestra, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para el test de Chi-cuadrado de Pearson ($p=0,030$). Cuando agrupamos los casos que no tienen inflamación en la pared fibroconectiva con los que la tienen de tipo crónico, también se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,013$).

		Tipo de inflamación				Total
		Crónica/crónica o ausencia*		Crónica reagudizada		
		N	%	N	%	
Metaplasia mucosa/ciliar	Si	11/13*	78,6/81,2*	3	21,4/18,8*	14/16
	No	16	40	24	60	40
Total		27/29*	50/51,8*	27	50/48,2*	54/56*

Tabla 24: Distribución del tipo de inflamación según haya metaplasia mucosa/ciliar o no, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,030$; $p=0,013^*$ (aplicado puesto que 0 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5).

* incluye casos con inflamación crónica y los 2 casos que no presentan inflamación

Aunque un 71,4% de los quistes con cuerpos hialinos tienen cristales de colesterol en la pared fibroconectiva (Tabla 25), no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los casos con y sin cuerpos hialinos en relación a la presencia de cristales de colesterol ($p=0,231$ para el test exacto de Fisher). En dos casos (lesión 77 y 79) hemos apreciado como algunos cristales de colesterol están muy próximos a los cuerpos hialinos del revestimiento epitelial, pudiéndose apreciar en la Fig. 35 el segundo caso citado.

		<i>Colesterol</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Cuerpos hialinos</i>	Si	5	71,4	2	28,6	7
	No	21	42,9	28	57,1	49
Total		26	46,4	30	53,6	56

Tabla 25: Distribución de la presencia de cristales de colesterol según la existencia de cuerpos hialinos, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,231$

En la Tabla 26 podemos observar que sí se detectan diferencias significativas cuando relacionamos la presencia de hemosiderina con los cuerpos hialinos ($p=0,037$), siendo la frecuencia de presentación de hemosiderina mayor en los casos con presencia de cuerpos hialinos (85,7%) que en los que no tienen estas estructuras (38,8%).

		<i>Hemosiderina</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Cuerpos hialinos</i>	Si	6	85,7	1	14,3	7
	No	19	38,2	30	61,2	49
Total		25	44,6	31	55,4	56

Tabla 26: Distribución de la presencia de hemosiderina según la existencia de cuerpos hialinos, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,037$

Todos los quistes con cuerpos hialinos presentan calcificación distrófica en la pared o en el revestimiento epitelial (Tabla 27), siendo esta diferencia significativa estadísticamente ($p=0,011$). Además, cuando relacionamos la presencia de cuerpos hialinos con las calcificaciones intraepiteliales (Tabla 28) también encontramos significación ($p= 0,022$).

		<i>Calcificación en pared y/o intraepitelial</i>				
		Si		No		Total
		N	%	N	%	
<i>Cuerpos hialinos</i>	Si	7	100	0	0	7
	No	22	44,9	27	55,1	49
Total		29	51,8	27	48,2	56

Tabla 27: Distribución de la presencia de calcificación en pared y/o intraepitelial según la existencia de cuerpos hialinos, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,011$

		<i>Calcificación intraepitelial</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Cuerpos hialinos</i>	Si	4	57,1	3	42,9	7
	No	7	14,3	42	85,7	49
Total		11	19,6	45	80,4	56

Tabla 28: Distribución de la presencia de calcificación intraepitelial según la existencia de cuerpos hialinos, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,022$.

En tres quistes (lesiones 64, 79 y 84) se puede observar como los cuerpos hialinos están en relación a calcificaciones intraepiteliales (Fig. 36), estando en los dos primeros además rodeando masas de material amorfo o detritus necróticos, que en algunas zonas presentan calcificación (Figs. 37 y 38).

Cuando relacionamos la presencia de cuerpos hialinos con los parámetros de la inflamación (Tabla 29), encontramos que el 85,7% de los quistes con estas estructuras tienen un grado leve de inflamación, aunque esta relación no es significativa ($p=0,102$ para el test exacto de Fisher).

		<i>Grado inflamatorio</i>				Total
		Leve		Moderado/severo		
		N	%	N	%	
<i>Cuerpos hialinos</i>	Si	6	85,7	1	14,3	7
	No	22	46,8	25	53,2	47
Total		28	51,9	26	48,1	54*

Tabla 29: Distribución del grado inflamatorio según la existencia de cuerpos hialinos, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,102$.

*Dos casos no se han incluido pues no tienen inflamación

Aparecen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$) entre los porcentajes de los casos que tienen hemosiderina según tengan calcificaciones intraepiteliales o no (81,8% frente a 35,6%) (Tabla 30).

		<i>Hemosiderina</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Calcificación intraepitelial</i>	Si	9	81,8	2	18,2	11
	No	16	35,6	29	64,4	45
Total		25	44,6	31	55,4	56

Tabla 30: Distribución de la presencia de hemosiderina según la existencia de calcificación intraepitelial, con sus respectivas frecuencias.

Test exacto de Fisher $p=0,008$.

También se detectan diferencias significativas ($p=0,022$ para el test de Chi-cuadrado de Pearson) entre los casos con y sin calcificaciones intraepiteliales para la presencia de colesterol, siendo el porcentaje mayor en los casos que presentan estas calcificaciones en el revestimiento epitelial (81,8%) que en los que no tienen (37,8%) (Tabla 31).

		<i>Colesterol</i>				Total
		Si		No		
		N	%	N	%	
<i>Calcificación intraepitelial</i>	Si	9	81,8	2	18,2	11
	No	17	37,8	28	62,2	45
Total		26	46,4	30	53,6	56

Tabla 31: Distribución de la presencia de cristales de colesterol según la existencia de calcificación intraepitelial, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,022$

Por último, cuando relacionamos las calcificaciones intraepiteliales con el grado inflamatorio (Tabla 32), encontramos una fuerte tendencia a la significación estadística entre la presencia de estas y un grado leve del infiltrado inflamatorio para el test de Chi-cuadrado de Pearson ($p=0,059$).

		<i>Grado de inflamación</i>				Total
		Leve		Moderado/severo		
		N	%	N	%	
<i>Calcificación intraepitelial</i>	Si	9	81,8	2	18,2	11
	No	19	44,2	24	55,8	43
Total		28	51,9	26	48,1	54*

Tabla 32: Distribución del grado inflamatorio según la existencia de calcificación intraepitelial, con sus respectivas frecuencias.

Test de Chi-cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates $p=0,059$.

*Dos casos no se han incluido pues no tienen inflamación

Tabla 33: Hallazgos histopatológicos encontrados en los quistes dentígeros.

Número lesión	Nº estratos	Revestimiento epitelial			Restos epiteliales en fibroconectivo	Hallazgos en el revestimiento epitelial	Hallazgos en la pared fibroconectiva	Tipo de inflamación	Grado de inflamación	Células incidentales en el infiltrado inflamatorio
		Disposición	Crestas	Metaplasia	Espongiosis					
54	4	Pavimentosa	Si	No	Si	No	Calcificación	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Células gigantes multinucleadas
55	7	Pavimentosa	No	Mucosa	No	Si (escamosos)	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	
56	8	Pavimentosa	No	No	No	No	Calcificación	Crónica	Leve	
57	5	Anillos	Si	No	Si	No	Cuerpos hialinos	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Células gigantes multinucleadas
58	5	Pavimentosa	No	Mucosa	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	
59	4	Pavimentosa	No	No	No	Si	Calcificación	Crónica reagudizada	Leve	
60	9	Pavimentosa	No	No	Si	Si	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
61	10	Pavimentosa	No	Mucosa	No	No	Cuerpos hialinos	Crónica	Leve	Heparinocitos
62	5	Pavimentosa	No	No	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	
63	4	Pavimentosa	No	No	Si	Si	Calcificación	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Histiocitos espumosos
64	8	Pavimentosa	No	No	No	Si	Cuerpos hialinos Calcificación	Crónica reagudizada	Leve	
65	5	Pavimentosa	No	No	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
66	3	Pavimentosa	Si	No	Si	Si	Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	
67	7	Anillos	No	Mucosa	Si	Si (escamosos y claros)	Cuerpos hialinos Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	

Tabla 33 (cont.)

68	6	Pavimentosa	No	Mucosa Ciliada	No	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas Histiocitos espumosos
69	9	Pavimentosa	No	Mucosa Ciliada	No	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Histiocitos espumosos
70	4	Pavimentosa	No	Mucosa Ciliada	No	No	Si (escasos)	Calcificación	No		
71	4	Pavimentos	No	No	No	No	Si	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
72	5	Pavimentosa	No	No	Si	Si	Si		Crónica reagudizada	Moderado / severo	Células gigantes multinucleadas
73	4	Pavimentosa	Si	No	Si	Si	Si		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
74	4	Pavimentosa	Si	No	Si	Si	Si	Calcificación	Crónica reagudizada	Leve	Células gigantes multinucleadas
75	6	Pavimentosa	Si	No	Si	Si	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
76	4	Pavimentosa	No	Mucosa Ciliada	No	No	No		Crónica	Moderado / severo	

Tabla 34: Hallazgos histopatológicos encontrados en los quistes radiculares/residuales.

Número lesión	Nº estratos	Revestimiento epitelial			Restos epiteliales en fibroconectivo	Hallazgos en el revestimiento epitelial	Hallazgos en la pared fibroconectiva	Tipo de inflamación	Grado de inflamación	Células incidentales en el infiltrado inflamatorio
		Disposición	Crestas	Metaplasia	Espangiosis					
77	6	Pavimentosa	No	No	Si	Cuerpos hialinos Calcificación	Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Histiocitos espumosos
78	10	Pavimentosa	No	No	No		Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	
79	8	Pavimentosa	No	Mucosa	Si	Cuerpos hialinos Calcificación	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
80	7	Pavimentoso	Si	No	No		Hemosiderina	Crónica	Moderado / severo	
81	6	Pavimentosa	No	Mucosa Ciliada	Si	Paraqueratosis	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Eosinófilos
82	4	Pavimentosa	No	No	No		Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
83	7	Pavimentosa	No	Mucosa	No		Calcificación Hemosiderina Colesterol	No		
84	8	Pavimentosa	No	No	No	Cuerpos hialinos Calcificación Paraqueratosis	Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
85	6	Pavimentosa	No	No	No	Calcificación	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Histiocitos espumosos
86	12	Anillos	Si	No	Si		Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Células gigantes multinucleadas
87	12	Anillos	Si	No	No		Colesterol	Crónica	Moderado / severo	
88	3	Anillos	Si	No	No			Crónica reagudizada	Moderado / severo	
89	5	Pavimentosa	No	No	Si		Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
90	11	Anillos	No	No	Si			Crónica reagudizada	Moderado / severo	

Tabla 34 (cont.)

91	7	Pavimentosa	No	No	No	No	Calcificación Hemosiderina	Crónica reagudizada	Moderado / severo	
92	8	Pavimentosa	No	No	No	No	Calcificación	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Eosinófilos
93	9	Anillos	Si	Mucosa	Si	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
94	5	Anillos	No	No	No	No		Crónica	Leve	
95	6	Pavimentosa	No	No	Si	No	Calcificación	Crónica reagudizada	Moderado / severo	
96	7	Pavimentosa	No	No	Si	Si	Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	
97	11	Anillos	Si	No	No	No	Colesterol	Crónica reagudizada	Leve	Histiocitos espumosos
98	8	Pavimentosa	No	No	Si	Si	Colesterol	Crónica reagudizada	Moderado / severo	Histiocitos espumosos
99	5	Anillos	Si	No	Si	No		Crónica reagudizada	Leve	
100	4	Pavimentosa	No	Mucosa	Si	Si		Crónica	Moderado / severo	
101	3	Anillos	Si	No	No	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
102	4	Anillos	Si	No	No	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
103	12	Pavimentosa	Si	Mucosa	No	Si	Paraqueratosis	Crónica	Leve	
104	16	Anillos	Si	No	Si	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
105	6	Anillos	Si	No	No	No		Crónica	Leve	
106	5	Pavimentosa	No	Mucosa	Si	Si	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Células gigantes multinucleadas
107	6	Anillos	Si	No	Si	No		Crónica	Leve	Histiocitos espumosos
108	7	Anillos	No	No	Si	No		Crónica reagudizada	Moderado / severo	
109	5	Anillos	No	Mucosa	No	No	Calcificación Hemosiderina Colesterol	Crónica	Leve	Histiocitos espumosos

Tabla 35: Relación de lesiones pertenecientes a los pacientes incluidos en el estudio con expresión de la edad y sexo del paciente, y localización de su lesión.

<i>Nº de paciente</i>	<i>Nº de lesión</i>	<i>Diagnóstico de la lesión</i>	<i>Edad del paciente</i>	<i>Sexo del paciente</i>	<i>Localización de la lesión</i>
1	1	Leucoplasia hiperqueratósica friccional	42	V	Encía
2	2	Bolsa periodontal	39	V	No consta
3	3	Nódulo diapiéusico	38	M	Encía
4	4	Liquen plano y gingivostomatitis alérgica	56	M	Encía
5	5	Tejido cicatricial de antiguo ameloblastoma	67	M	Max inf zona post
6	6	Cicatriz	34	M	Apical 35
7	7	Cicatriz	67	V	Apical 14
8	8	Absceso	33	M	Apical 15
9	9	Absceso	63	M	Apical 37
10	10	Absceso	23	V	Apical 17
11	11	Absceso	40	M	Apical 44
12	12	Granuloma	37	M	Apical 14
13	13	Granuloma	34	V	Apical 35
14	14	Granuloma	23	V	Apical 15
15	15	Granuloma	55	V	Apical 22
16	16	Granuloma	57	V	Apical 44
17	17	Granuloma	51	V	Apical 17
18	18	Granuloma	30	V	Apical 15
19	19	Granuloma	15	M	Apical 46
20	20	Granuloma	39	M	Apical 34
21	21	Granuloma	40	V	Apical 35
22	22	Granuloma	21	M	Apical 45
23	23	Granuloma	42	M	Apical 22
24	24	Granuloma	19	V	Apical 26
25	25	Granuloma	73	V	Apical 24
26	26	Granuloma con RE en proliferación	60	V	Apical 14
27	27	Granuloma con RE en proliferación	78	M	Apical 21
7	28	Granuloma con RE en proliferación	67	V	Apical 35
28	29	Granuloma con RE en proliferación	61	V	Apical 12
29	30	Granuloma con RE en proliferación	61	V	Apical 22
30	31	Granuloma con RE en proliferación	54	V	Apical 23
31	32	Granuloma con RE en proliferación	35	M	Apical 26
32	33	Quiste periapical	27	V	Apical 14
33	34	Quiste periapical	22	V	Apical 26
34	35	Quiste periapical	36	M	Apical 16
35	36	Quiste periapical	40	V	Apical 14
36	37	Quiste periapical	28	M	Apical 18
37	38	Quiste periapical	61	V	Apical 42
38	39	Quiste periapical	14	M	Apical 36
38	40	Quiste periapical	60	V	Apical 23
40	41	Quiste periapical	64	M	Apical 23
41	42	Quiste odontogénico glandular	52	M	Max inf. zona ant.
42	43	Quiste periodontal lateral	44	M	Apical 37
43	44	Quiste gingival del adulto	43	V	Encía 44
44	45	Queratoquiste odontogénico	63	V	Max sup. zona ant.
45	46	Queratoquiste odontogénico	52	V	Apical 37
46	47	Queratoquiste odontogénico	38	M	Distal 48
47	48	Queratoquiste odontogénico	25	V	Zona 38
48	49	Queratoquiste odontogénico	27	M	Zona 38
49	50	Queratoquiste odontogénico	34	V	47 incluido
50	51	Queratoquiste odontogénico	39	M	Apical 21-27
51	52	Queratoquiste odontogénico	42	M	Apical 23

Tabla 35 (cont.)

52	53	Queratoquiste odontogénico	38	V	Distal 48
53	54	Quiste dentígero	63	M	48 incluido
54	55	Quiste dentígero	46	V	38 incluido
55	56	Quiste dentígero	86	M	23 incluido
56	57	Quiste dentígero	14	V	37 y 38 incluidos
57	58	Quiste dentígero	51	M	28 incluido
58	59	Quiste dentígero	37	V	35 incluido
59	60	Quiste dentígero	40	M	23 incluido
60	61	Quiste dentígero	62	V	13 incluido
61	62	Quiste dentígero	43	V	48 incluido
62	63	Quiste dentígero	19	M	38 incluido
63	64	Quiste dentígero	65	V	38 incluido
64	65	Quiste dentígero	54	M	23 incluido
65	66	Quiste dentígero	10	M	35 incluido
66	67	Quiste dentígero	66	V	23 incluido
67	68	Quiste dentígero	47	V	38 incluido
68	69	Quiste dentígero	56	V	38 incluido
69	70	Quiste dentígero	45	V	48 incluido
70	71	Quiste dentígero	50	V	48 incluido
71	72	Quiste dentígero	36	M	48 incluido
72	73	Quiste dentígero	11	V	35 incluido
73	74	Quiste dentígero	5	V	36 incluido
74	75	Quiste dentígero	10	V	13 incluido
75	76	Quiste dentígero	35	V	Supernumerario 25-26
76	77	Quiste residual	59	V	Zona 14, 15
77	78	Quiste residual	50	V	Zona 26
78	79	Quiste residual	77	V	Zona 26
79	80	Quiste residual	42	V	Zona 24
80	81	Quiste residual	70	H	Zona post. .max. inf.
81	82	Quiste residual	62	V	Zona 36
82	83	Quiste residual	33	M	Zona 36
83	84	Quiste residual	31	M	Zona 46
84	85	Quiste residual	65	V	Zona 15
85	86	Quiste radicular	53	M	Apical 23
86	87	Quiste radicular	35	V	Apical 21-24
87	88	Quiste radicular	35	V	Apical 21 y 22
88	89	Quiste radicular	51	V	Apical 42
89	90	Quiste radicular	40	M	Apical 13
90	91	Quiste radicular	48	V	Apical 45
91	92	Quiste radicular	49	V	Apical 21 y 22
92	93	Quiste radicular	28	M	Apical 12
93	94	Quiste radicular	50	V	Apical 21 y 22
94	95	Quiste radicular	72	M	Apical 24
95	96	Quiste radicular	30	M	Apical 21 y 22
96	97	Quiste radicular	43	V	Apical 45
97	98	Quiste radicular	25	V	Apical 38
98	99	Quiste radicular	19	V	Apical 11 y 12
99	100	Quiste radicular	43	V	Apical 11-13
100	101	Quiste radicular	23	V	Apical 21-23
101	102	Quiste radicular	35	V	Apical 13-23
102	103	Quiste radicular	35	V	Apical 42-32
103	104	Quiste radicular	52	M	Apical 26 y 27
104	105	Quiste radicular	56	V	Apical 17
105	106	Quiste radicular	28	V	Apical 35
106	107	Quiste radicular	28	M	Apical 15

Tabla 35 (cont.)

107	108	Quiste radicular	27	M	Apical 22
108	109	Quiste radicular	27	V	Apical 41-34
109	110	Ameloblastoma uniuístico	61	M	Ángulo max. inf. dcho
110	111	Ameloblastoma uniuístico	21	M	Apical 46-48
110	112	Ameloblastoma plexifome	21	M	Apical 46-48
111	113	Ameloblastoma acantomatoso	44	M	Zona 45-48
112	114	Quiste odontogénico con ameloblastoma	65	M	Apical 23-28
113	115	Quiste dentígero con ameloblastoma	11	M	75 incluido
114	116	Ameloblastoma periférico	65	V	Zona 43
115	117	Ameloblastoma periférico	75	V	Max sup. zona post.
116	118	Ameloblastoma maligno	54	V	Max sup. zona post.
117	119	Carcinoma epidermoide sobre quiste radicular	61	V	Zona 36
118	120	Tumor odontogénico epitelial calcificante	45	V	Max. inf. zona post.
119	121	Tumor odontogénico epitelial calcificante	21	V	35 incluido
120	122	Tumor odontogénico epitelial calcificante	42	V	Max. inf. zona post.
121	123	Tumor odontogénico epitelial calcificante periférico	19	V	Zona 34
122	124	Tumor odontogénico escamoso periférico	65	M	Max. sup. zona post.
123	125	Fibroodontoma ameloblástico	10	V	36 incluido
124	126	Fibrosarcoma ameloblástico	31	V	Max. inf. zona post.
125	127	Quiste odontogénico calcificante	35	M	Apical 25
126	128	Odontoma compuesto	33	V	Apical 42 y 43
127	129	Odontoma compuesto	10	M	Apical 11
128	130	Odontoma complejo	12	M	Max. sup. zona ant.
129	131	Fibroma odontogénico periférico	29	M	Zona 42 y 43
130	132	Mixoma odontogénico	56	V	13 incluido



Figura 1: Diente con destrucción cariosa coronaria y lesión periapical adherida al ápice.

Figura 2: Pieza obtenida al cortar el extremo apical de la raíz del diente de la figura anterior.

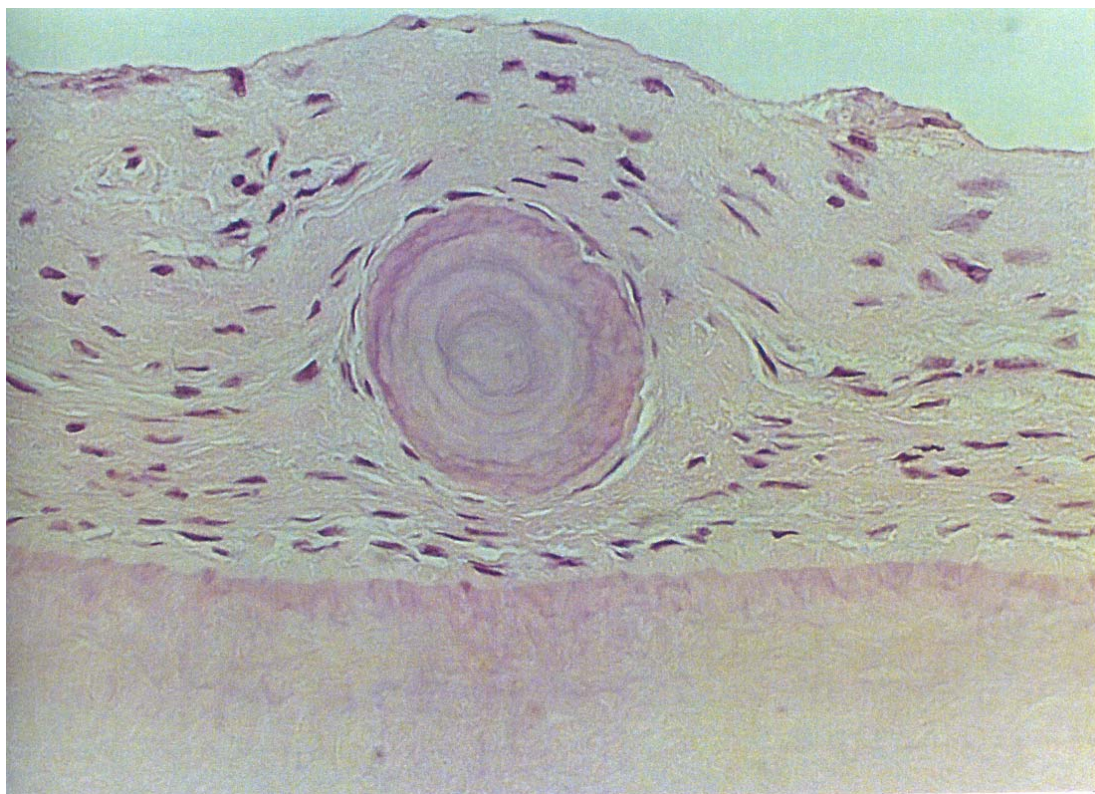


Figura 3: Cementículo en el seno del periodonto de un diente con lesión periapical (HE \times 1000).

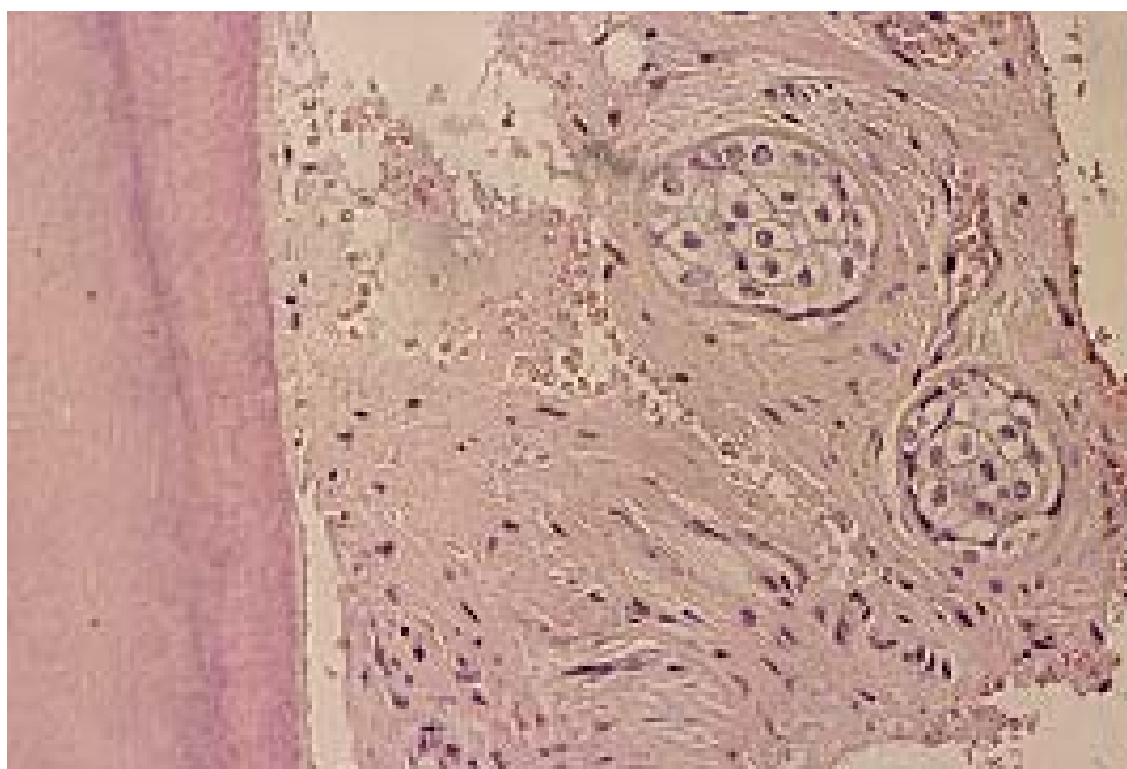


Figura 4: Dos cordones de restos epiteliales de células claras en el periodonto de un diente con lesión periapical (lesión 30) (HE \times 500).

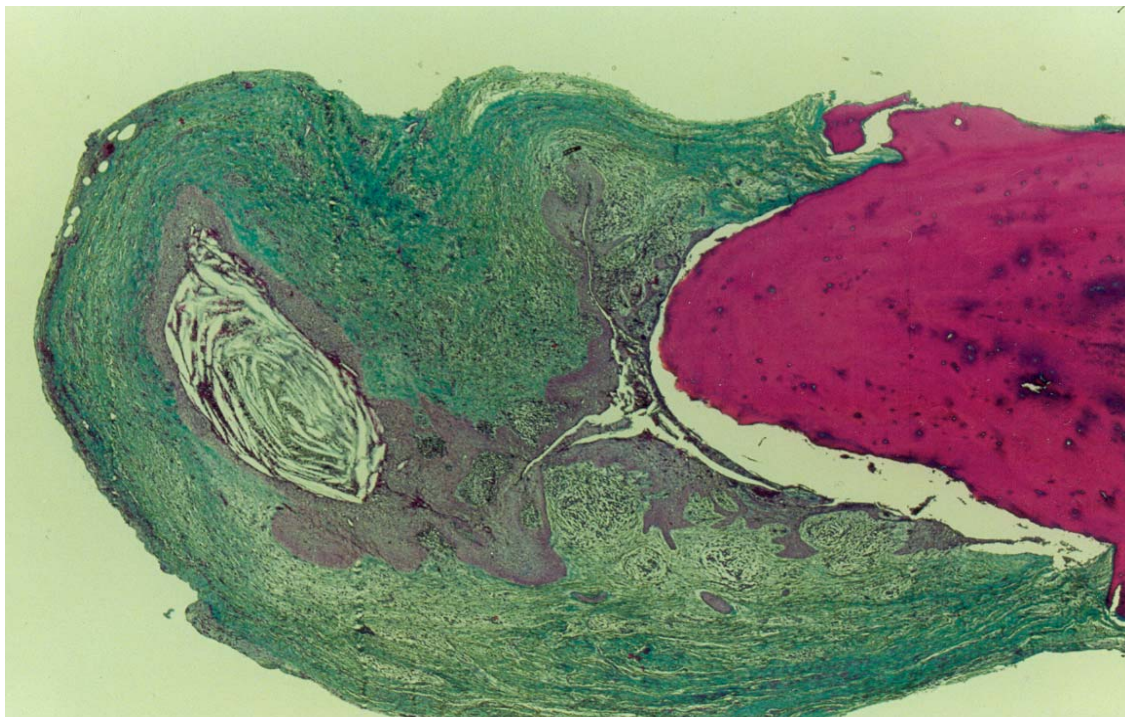


Figura 5: Quiste radicular de tipo verdadero, donde se puede apreciar que la luz del quiste es independiente del foramen apical (Tr. Masson $\times 25$).

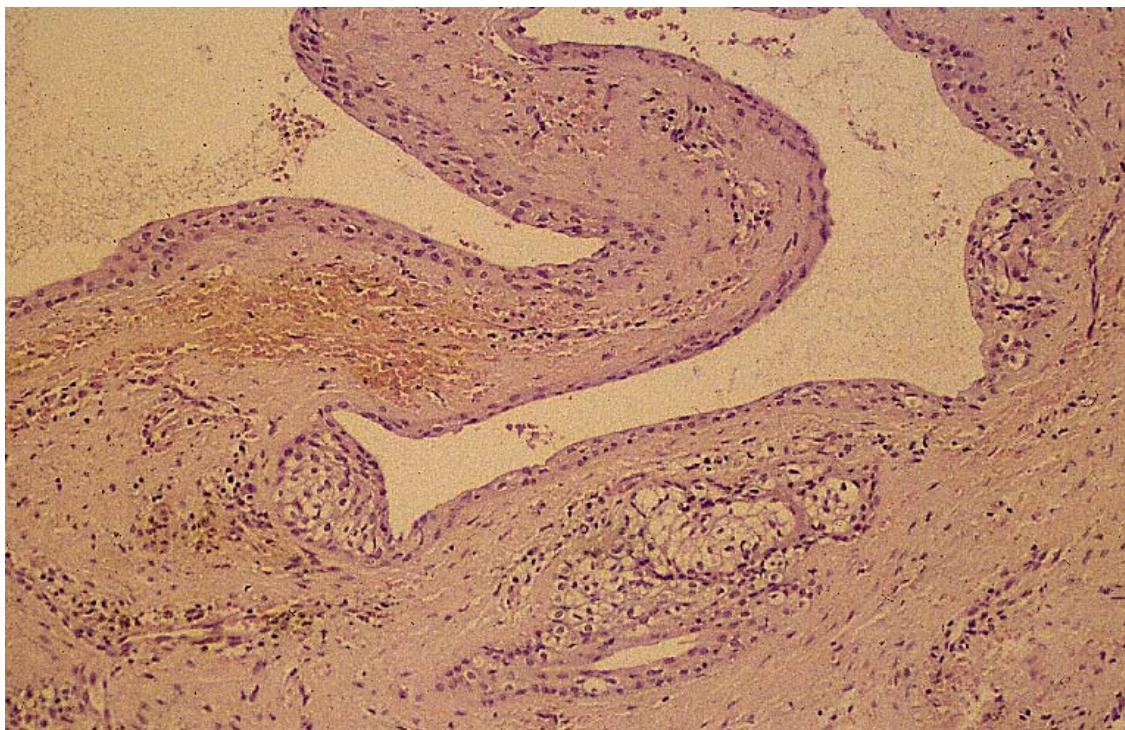


Figura 6: Quiste gingival del adulto, donde se puede apreciar en el revestimiento epitelial un espesamiento de células claras, y en el fibroconectivo adyacente formación de quistes satélites (HE $\times 250$).

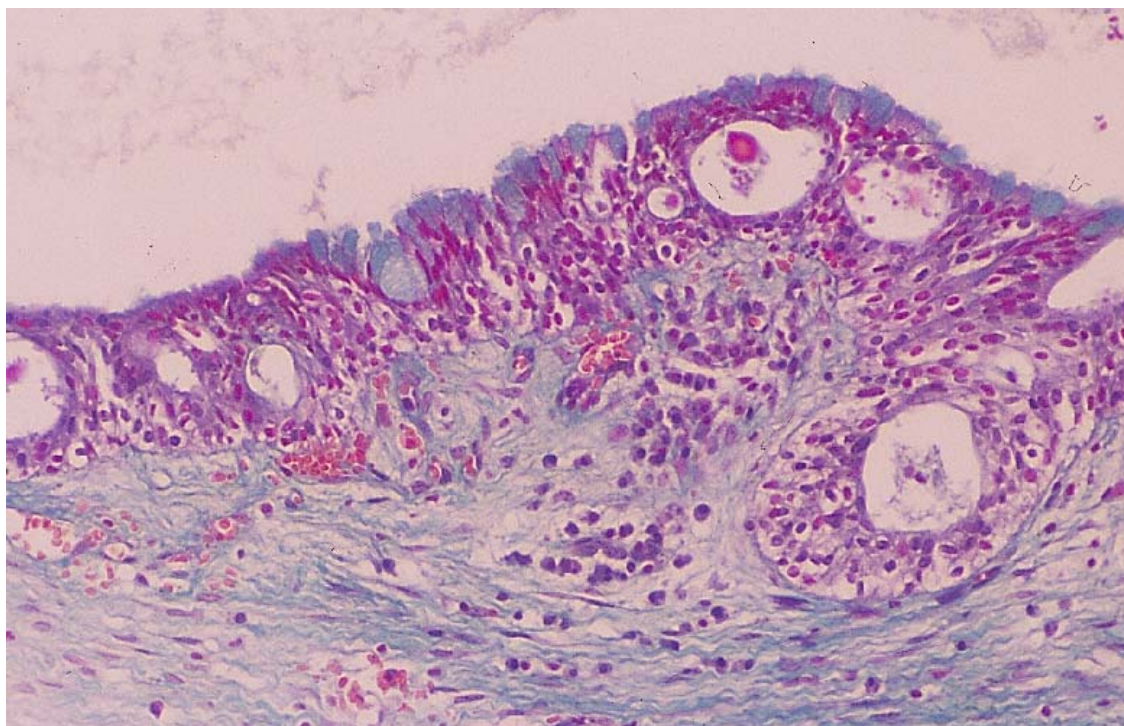


Figura 7: Quiste odontogénico glandular, en cuyo revestimiento epitelial se encuentra formación de espacios de tipo quístico o cripta (Tr. Masson $\times 250$).

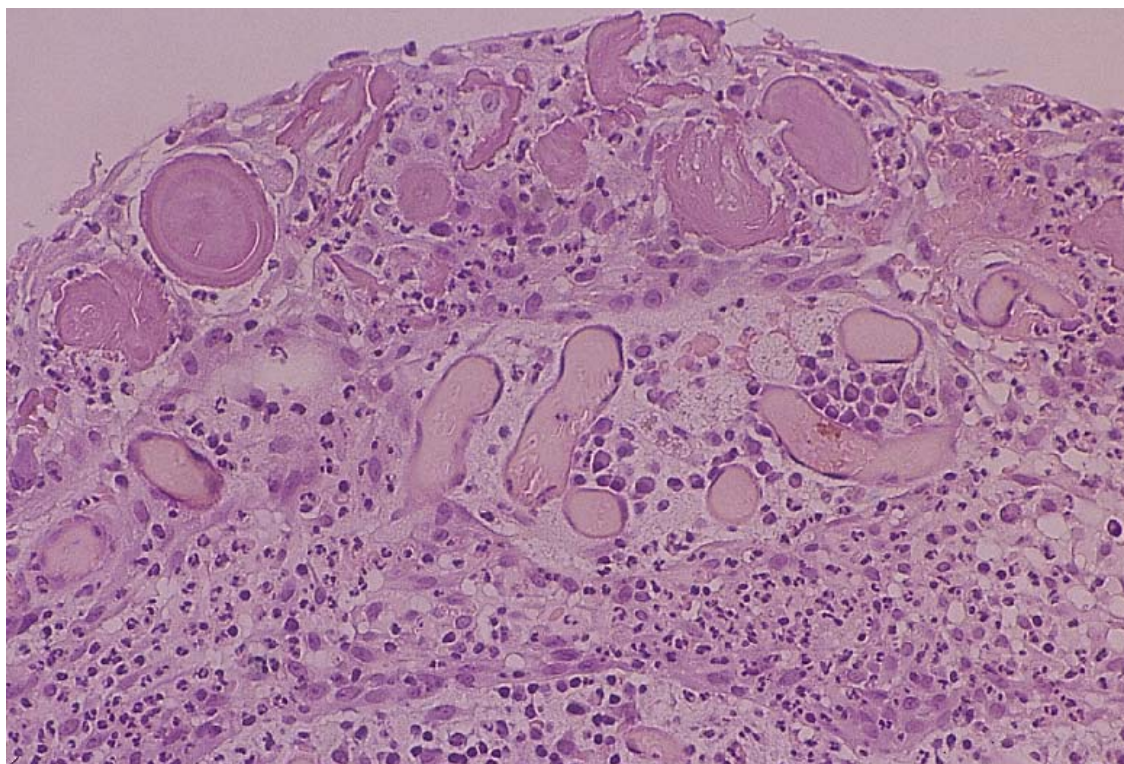


Figura 8: Calcificación distrófica intraepitelial en un quiste dentígero (lesión 63), con morfología similar a los cuerpos hialinos de Rushton (HE $\times 500$).

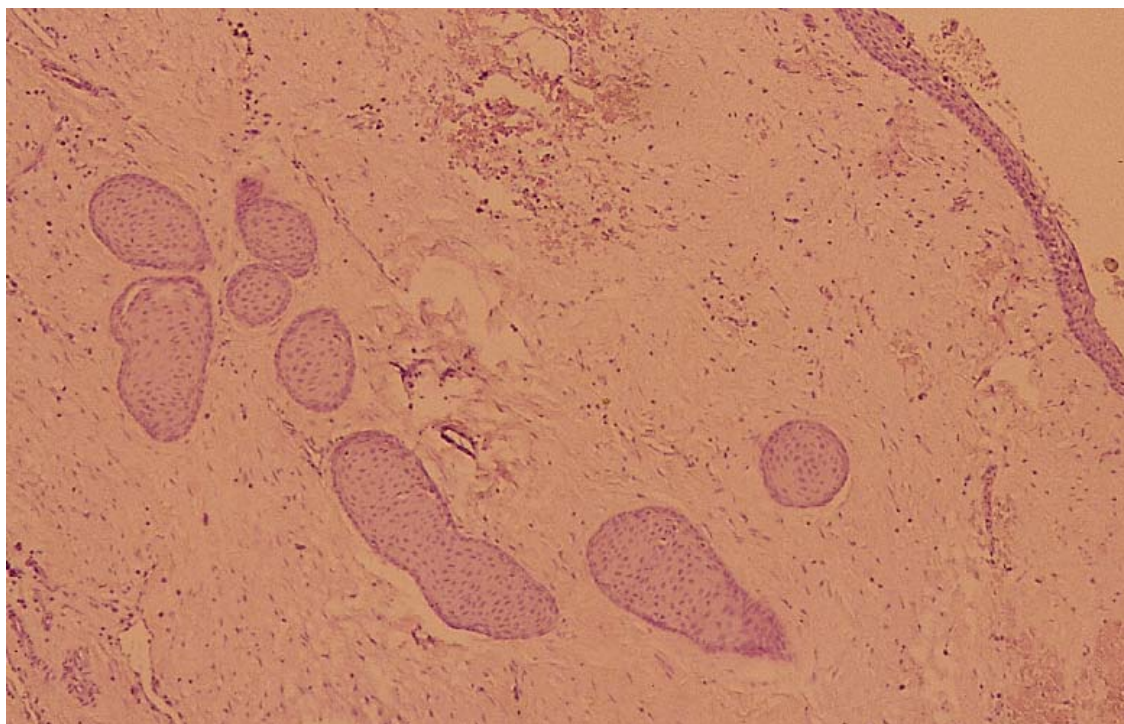


Figura 9: Restos proliferativos de aspecto escamoso en la pared fibroconectiva de un quiste dentígero (lesión 55) (HE \times 132).

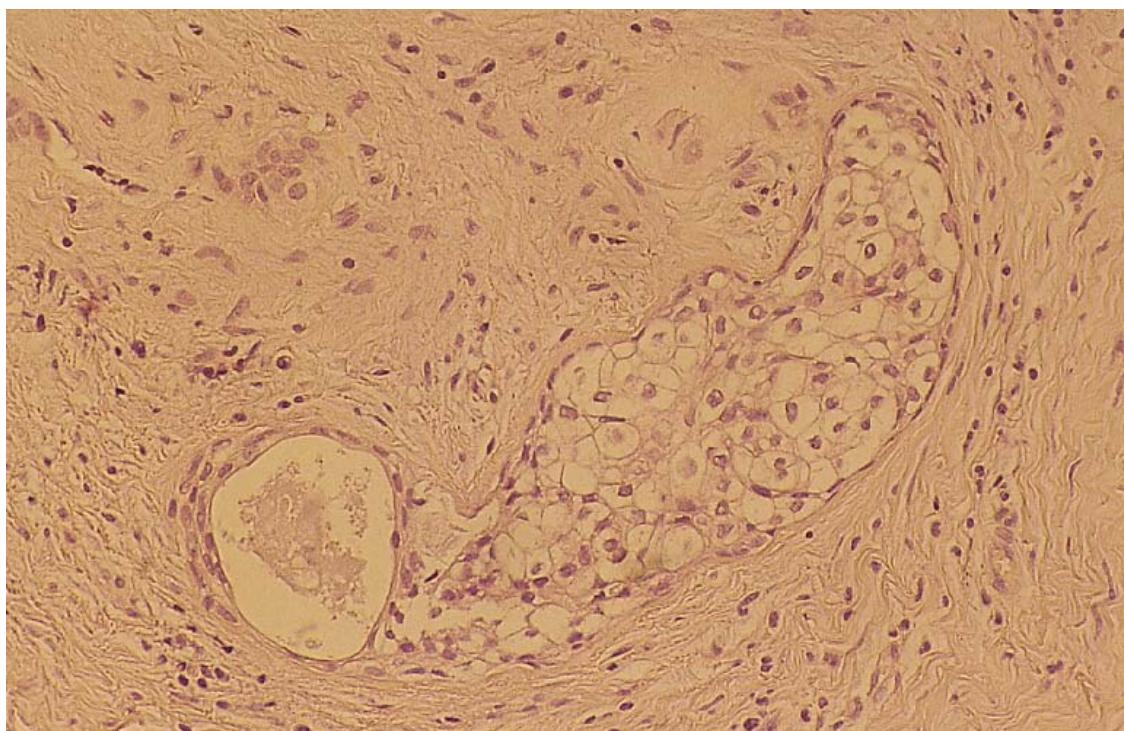


Figura 10: Resto de células claras con quistificación incipiente en la pared fibro-conectiva de un quiste dentígero (lesión 67) (HE \times 500).

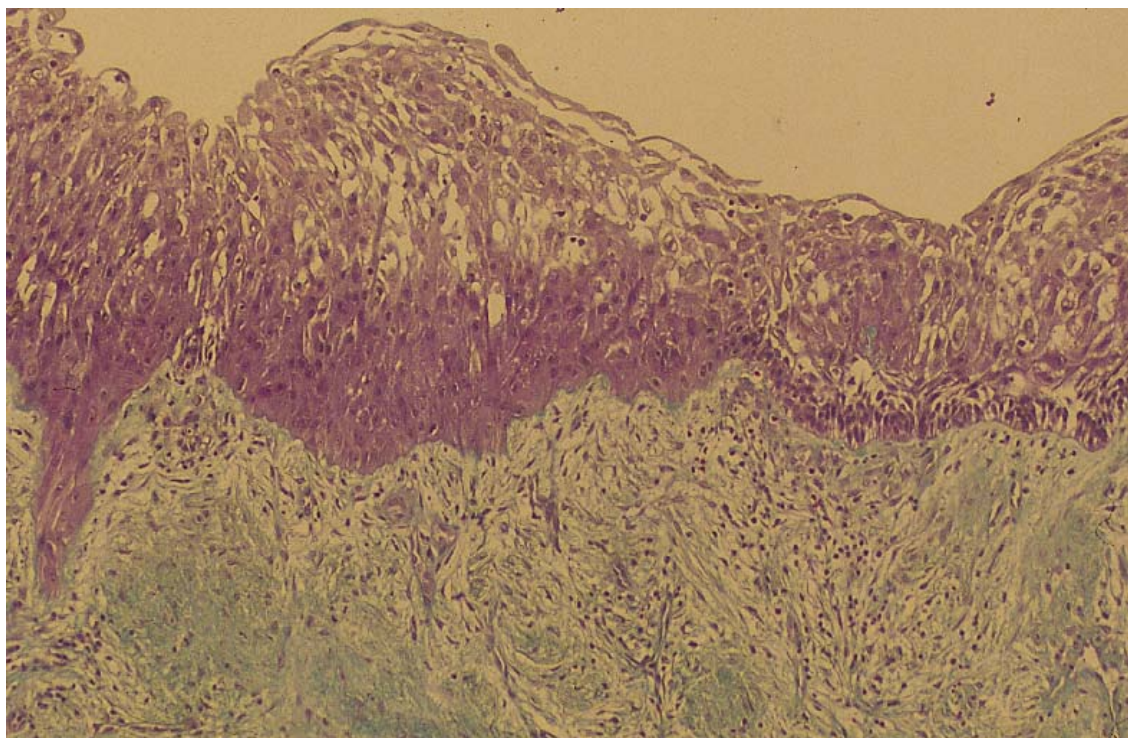


Figura 11: Revestimiento quístico donde se aprecia a la derecha que la capa basal ha sufrido una transformación ameloblástica (lesión 114) (Tr. Masson $\times 330$).

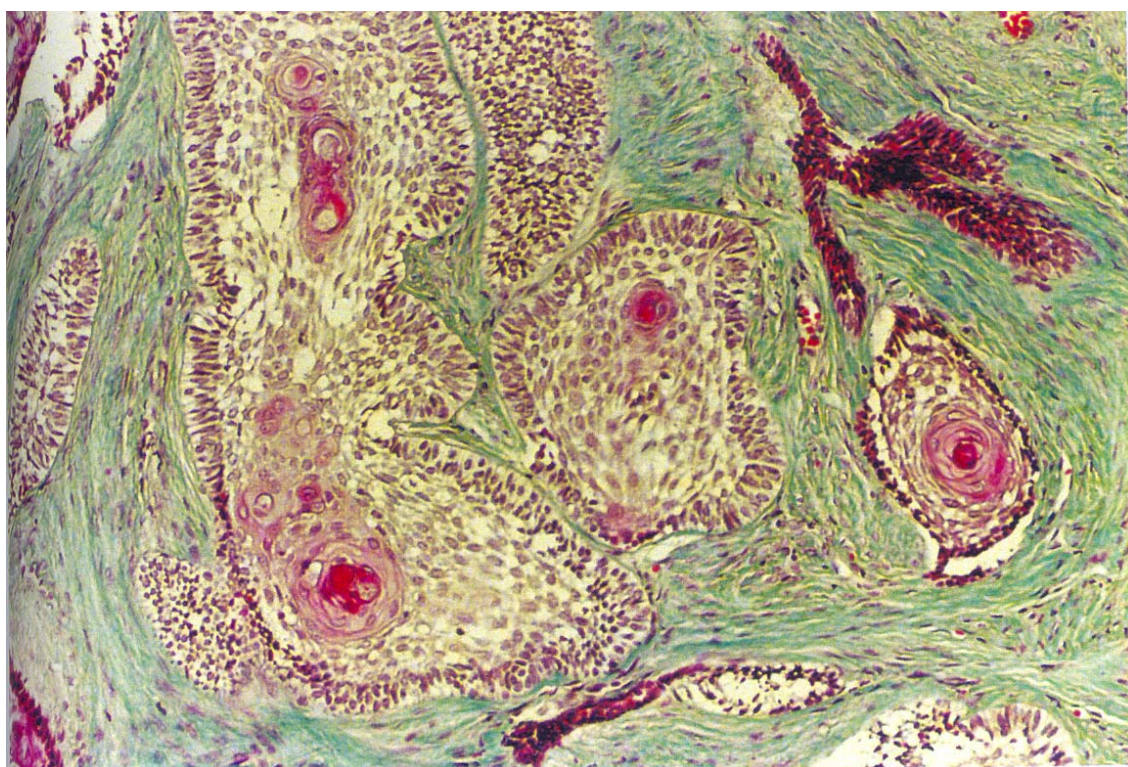


Figura 12: Islotes constituidos por epitelio ameloblástico que forma en el interior diferenciación escamosa, correspondientes a un ameloblastoma acantomatoso (lesión 113) (Tr. Masson $\times 330$)

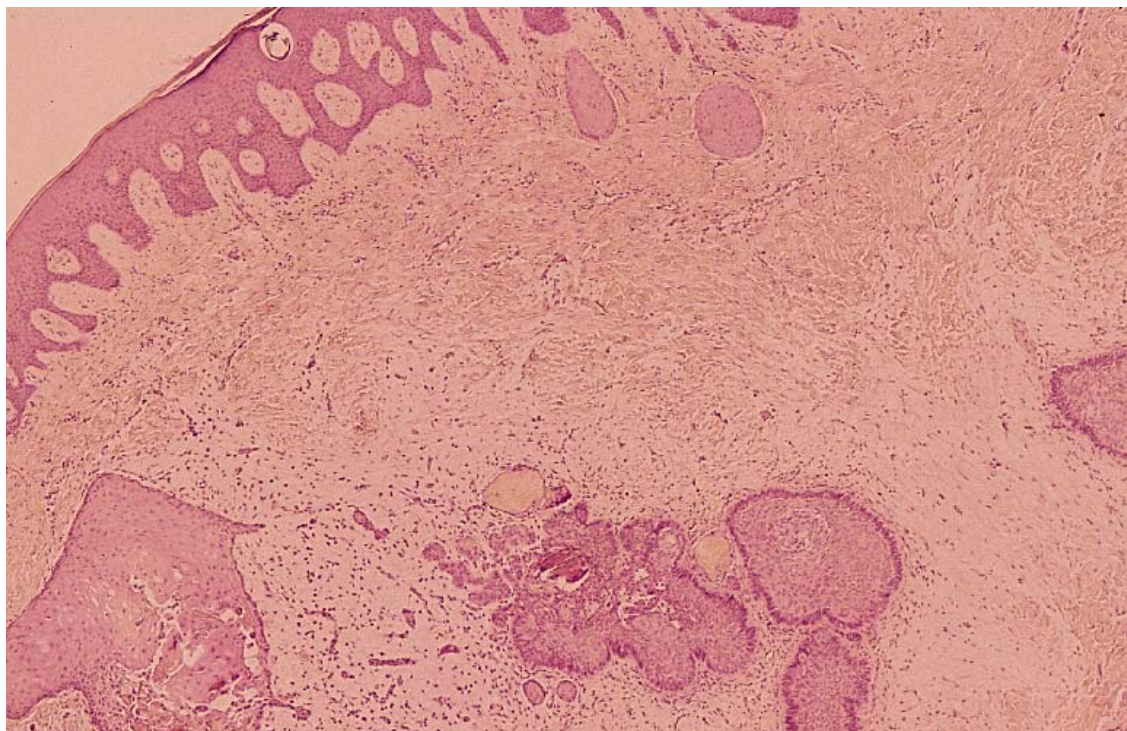


Figura 13: Ameloblastoma periférico (lesión 116) donde se pueden apreciar algunos islotes ameloblásticos (abajo en el centro), junto con un islote de epitelio escamoso (abajo a la izquierda) (HE \times 100).

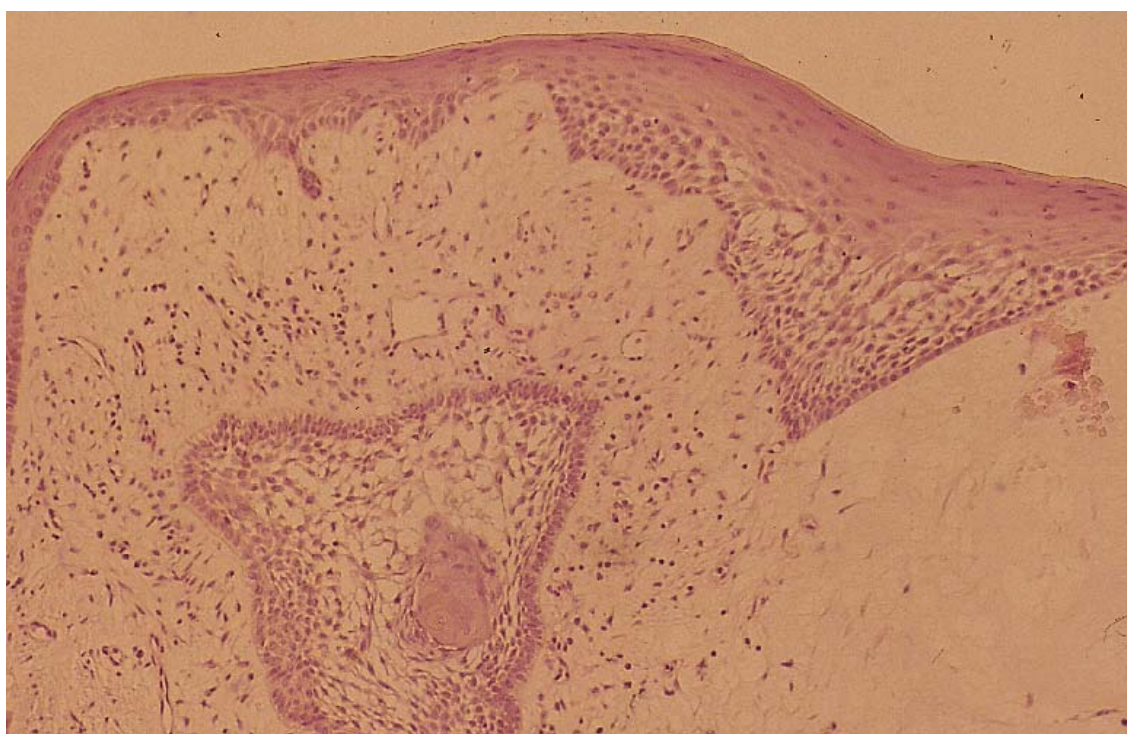


Figura 14: Mismo caso de la figura anterior, donde se observa como surge el ameloblastoma periférico a partir de la mucosa superficial (HE \times 250).

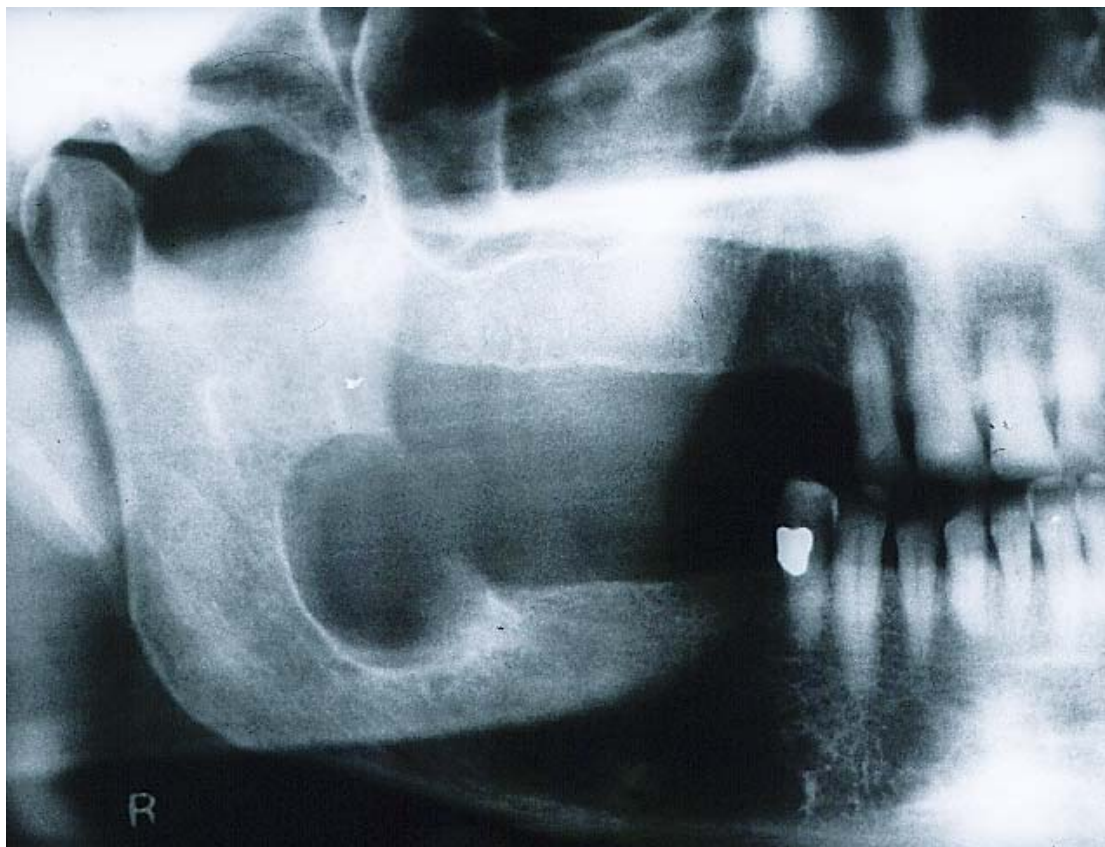


Figura 15: Imagen radiográfica que muestra en el ángulo de la mandíbula una lesión radiolúcida que corresponde a un ameloblástoma unicístico (lesión 110).



Figura 16: A) Imagen radiográfica de lesión de aspecto quístico a nivel de los ápices de los molares inferiores derechos, que corresponde a un ameloblastoma unicístico (lesión 111).



Figura 17: A) Imagen radiográfica de aspecto quístico con inclusión del 2° premolar inferior izquierdo, correspondiente a un quiste dentígero con desarrollo de ameloblastoma (lesión 115).

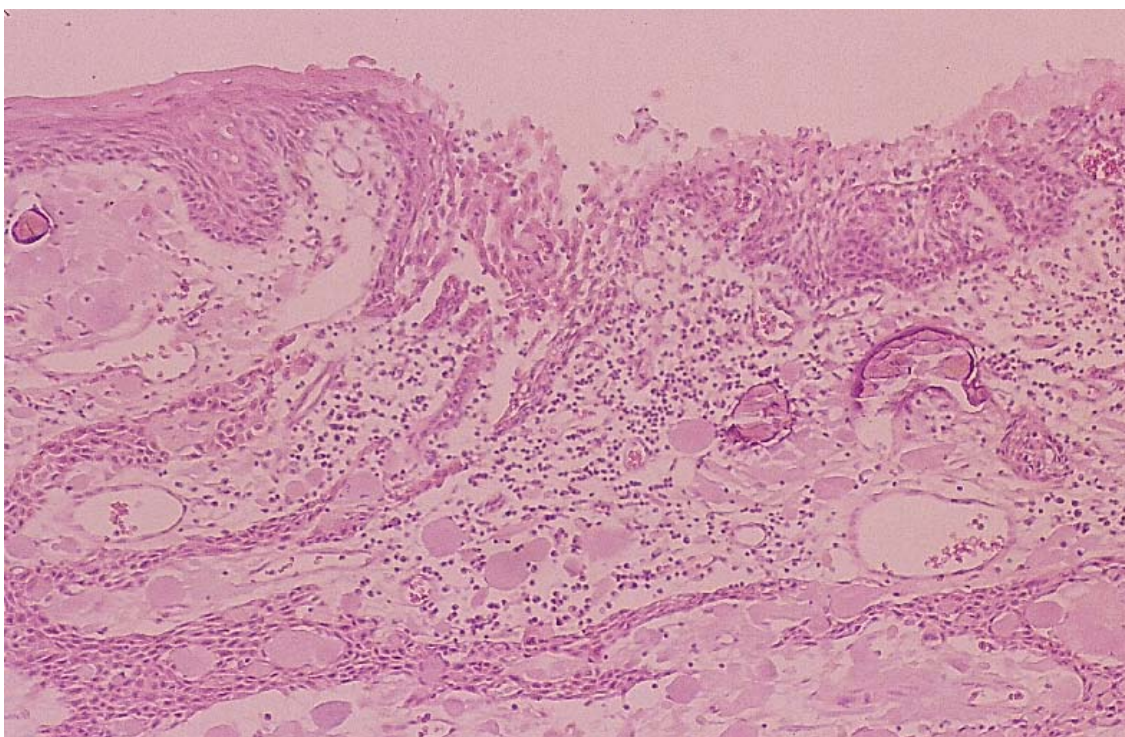


Figura 18: Tumor odontogénico epitelial calcificante periférico (lesión 123), donde se aprecia una continuidad entre su componente epitelial y el epitelio superficial, además de material eosinófico y calcificaciones esféricas (anillos de Liesegang) (HE \times 250).

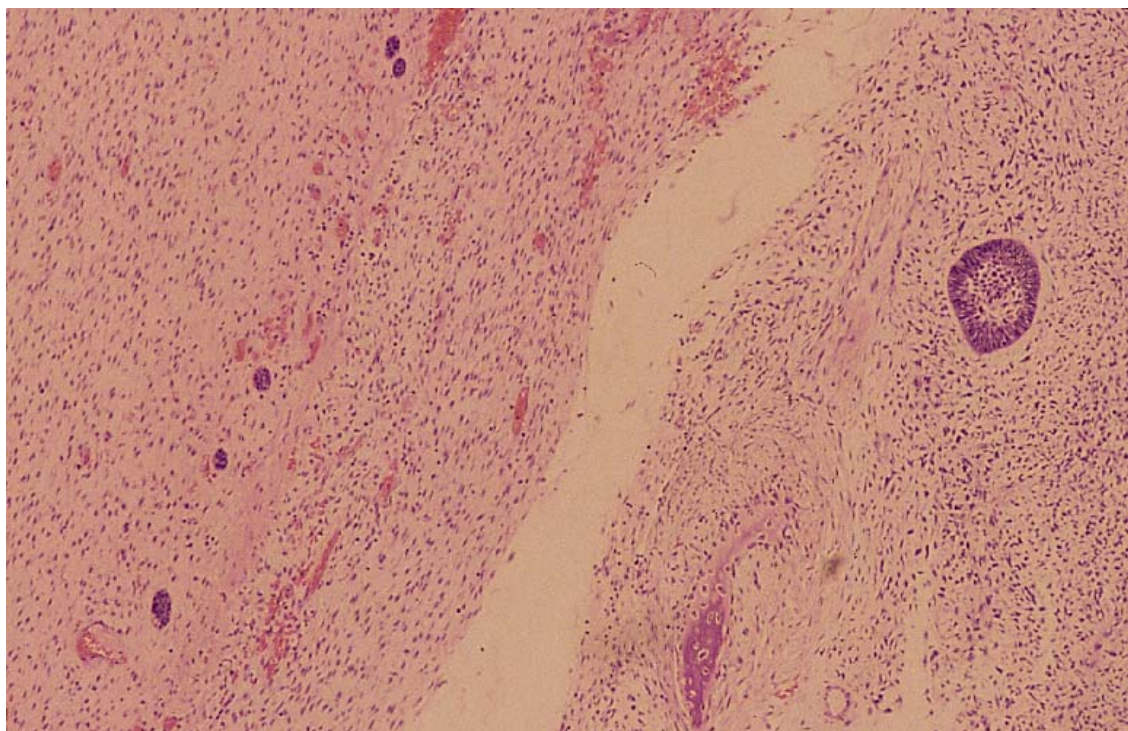


Figura 19: Fibrosarcoma ameloblastico, en el que se observa un islote de epitelio ameloblástico. A la izquierda se observa un tejido conjuntivo dispuesto a modo de pseudocápsula, en el que se pueden observar algunos restos odontogénicos de aspecto inactivo (HE \times 80).

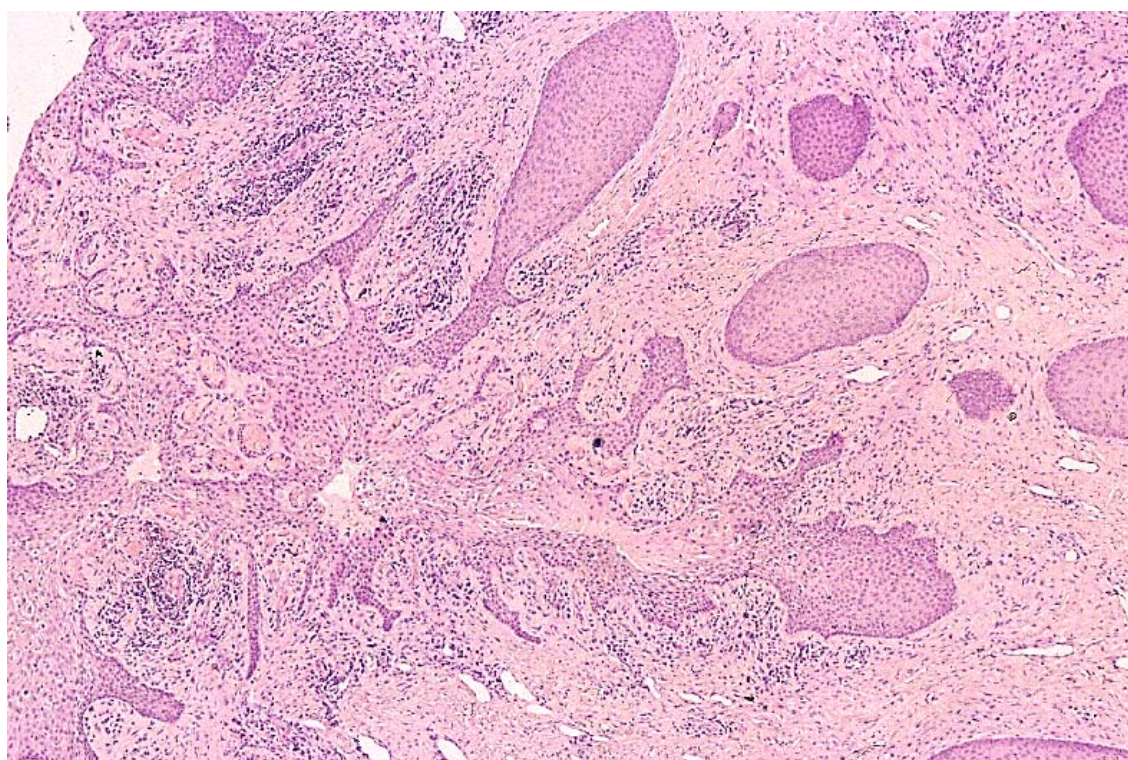


Figura 20: Tumor odontogénico escamoso periférico. Se puede apreciar como los islotes del tumor surgen a partir del epitelio superficial (HE \times 132).

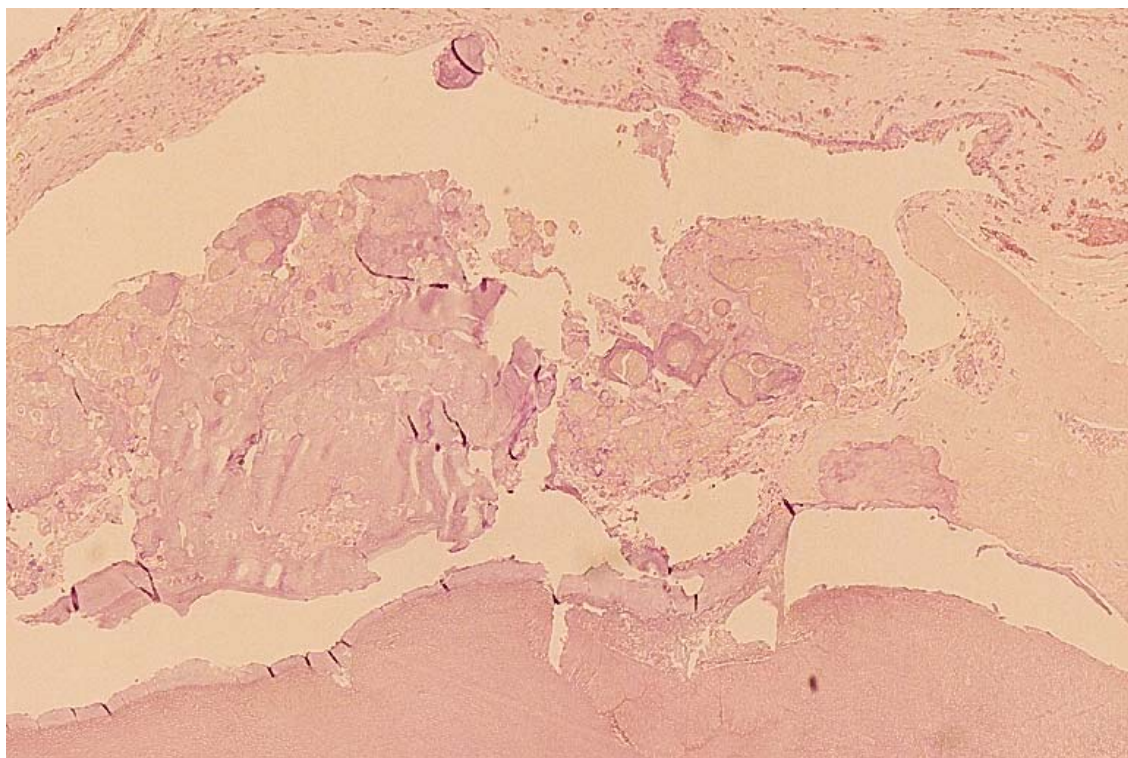


Figura 21: Odontoma complejo, en el que se puede observar además de un denticulo (en la parte inferior), calcificaciones esféricas tipo “células fantasma” (en el centro), y epitelio (en la parte superior derecha) rodeando parcialmente la cavitación producida alrededor del denticulo (HE \times 100).

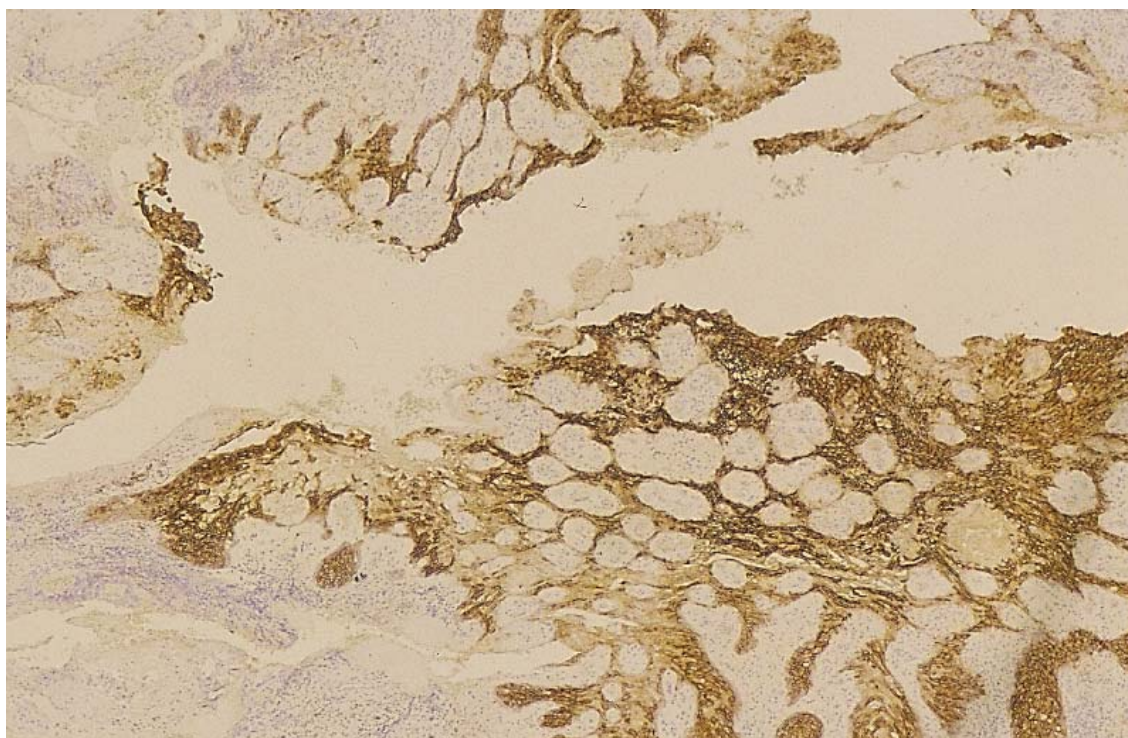


Figura 22: Hiperplasia del revestimiento epitelial de un quiste dentígero (lesión 57) que muestra positividad en todos los estratos para el antígeno epitelial de membrana (EMA \times 250).

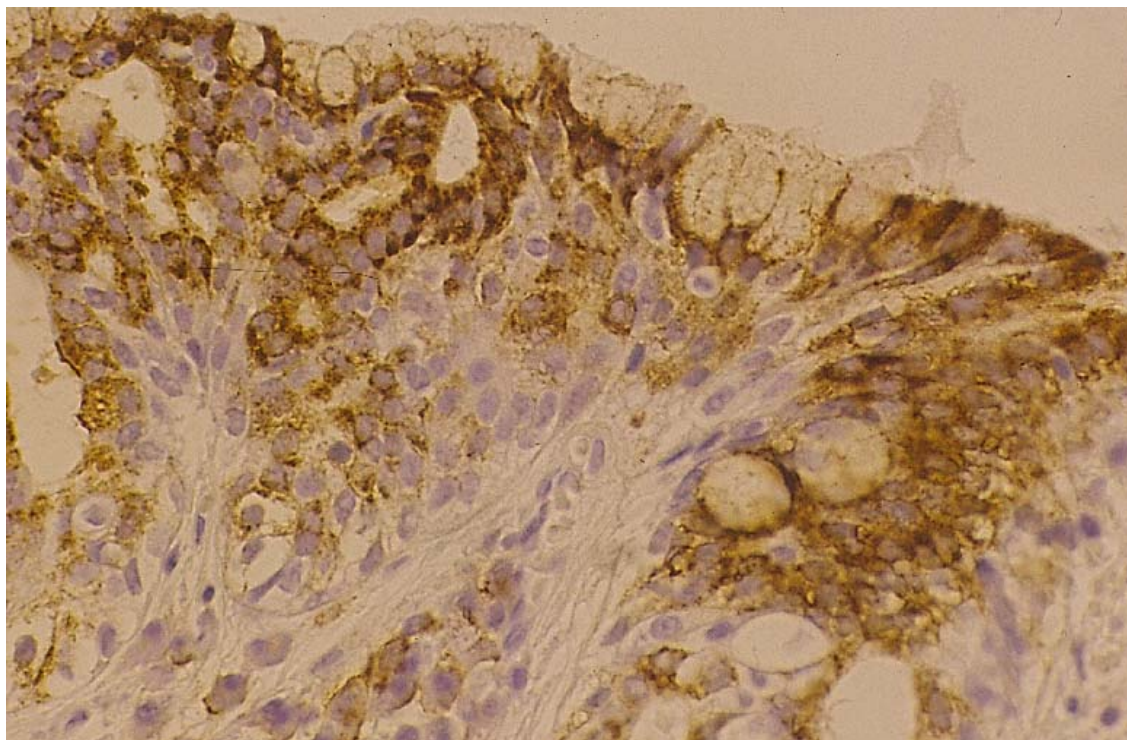


Figura 23: Quiste odontogénico glandular, mostrando positividad para el antígeno epitelial de membrana en los estratos suprabasales del revestimiento epitelial (EMA $\times 1000$)

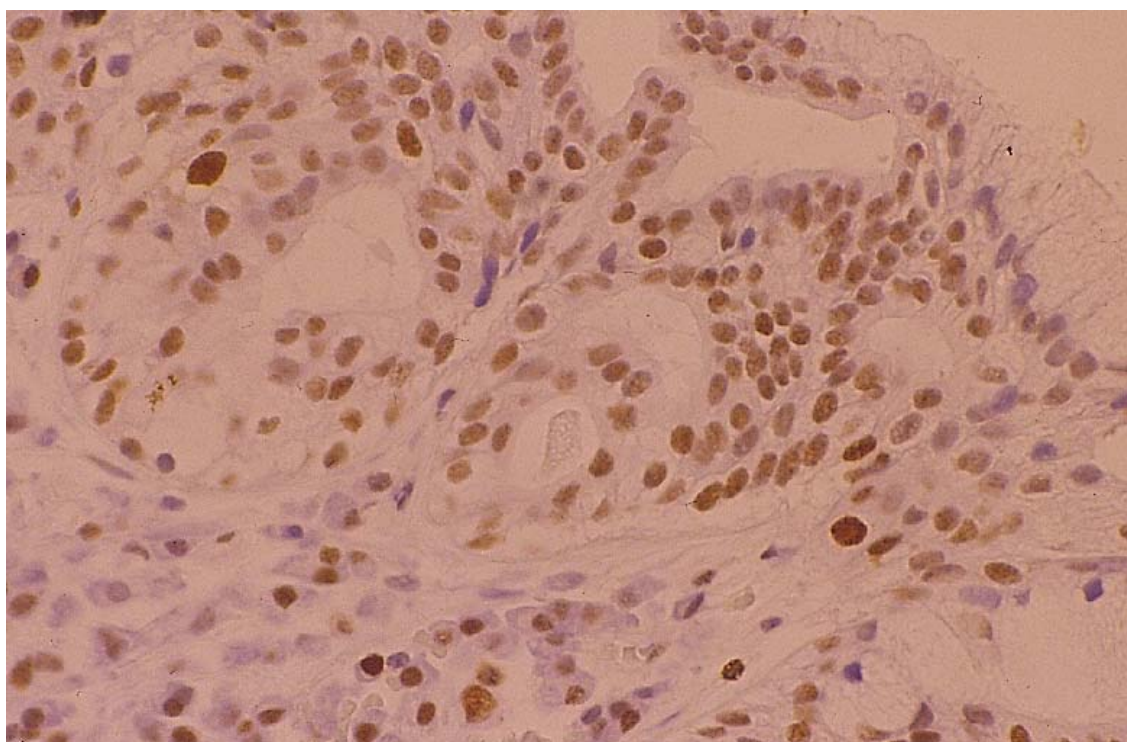


Figura 24: Quiste odontogénico glandular mostrando positividad para el antígeno nuclear de proliferación celular en todos los estratos del revestimiento epitelial (PCNA $\times 1000$).

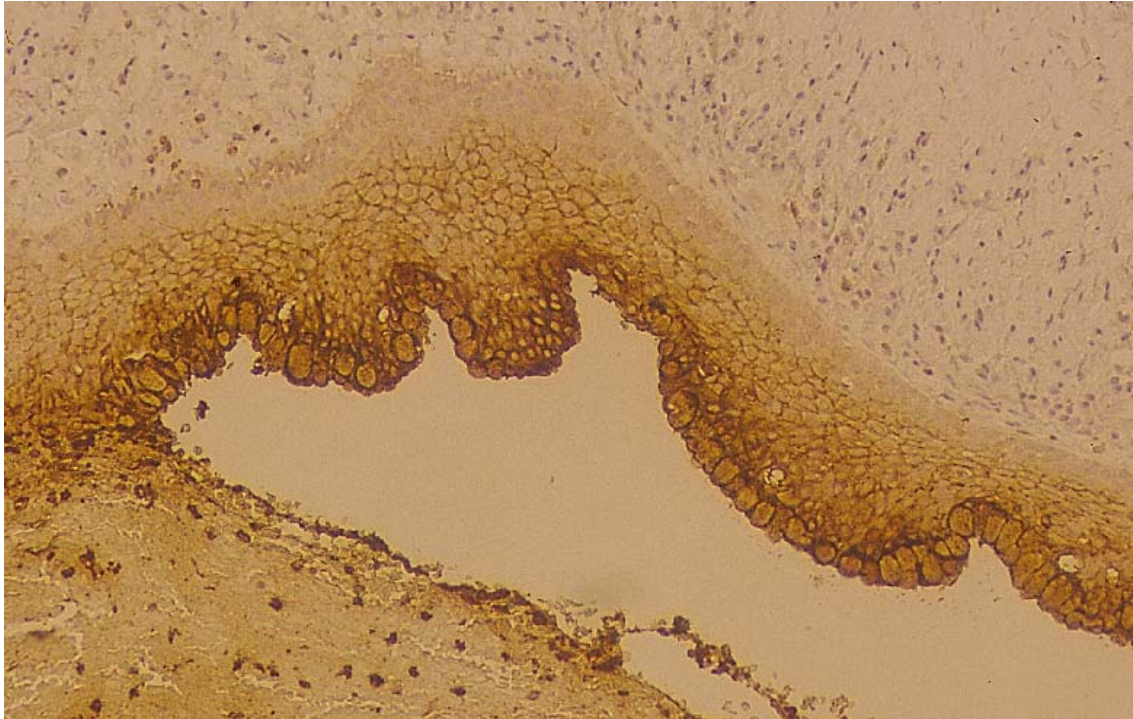


Figura 25: Revestimiento epitelial de un quiste dentígero (lesión 69) con metaplasia mucosa, mostrando positividad en las membranas citoplasmáticas para el antígeno carcino- embrionario, y en el caso de las células mucosas, en todo el citoplasma (CEA \times 330).

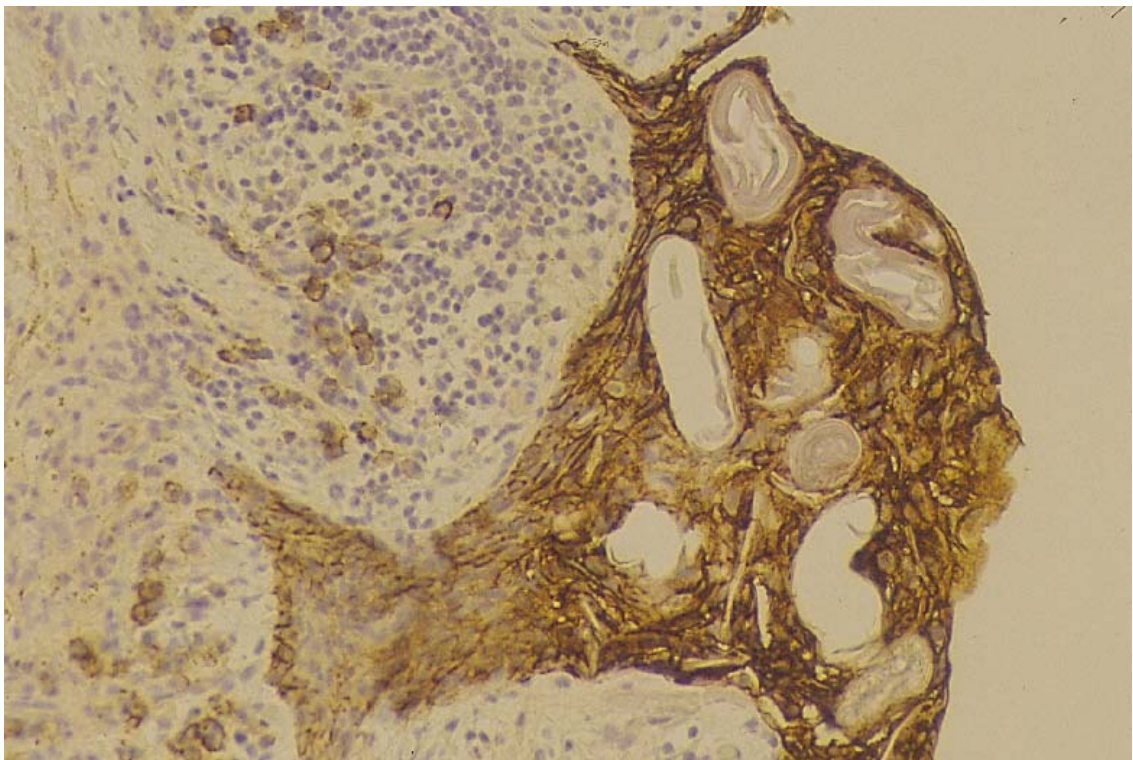


Figura 26: Revestimiento epitelial de un quiste residual, donde podemos apreciar positividad en todos los estratos celulares para el antígeno epitelial de membrana, así como las células plasmáticas del infiltrado inflamatorio. Los cuerpos hialinos no presentan inmunotinción para este antígeno (EMA \times 500).

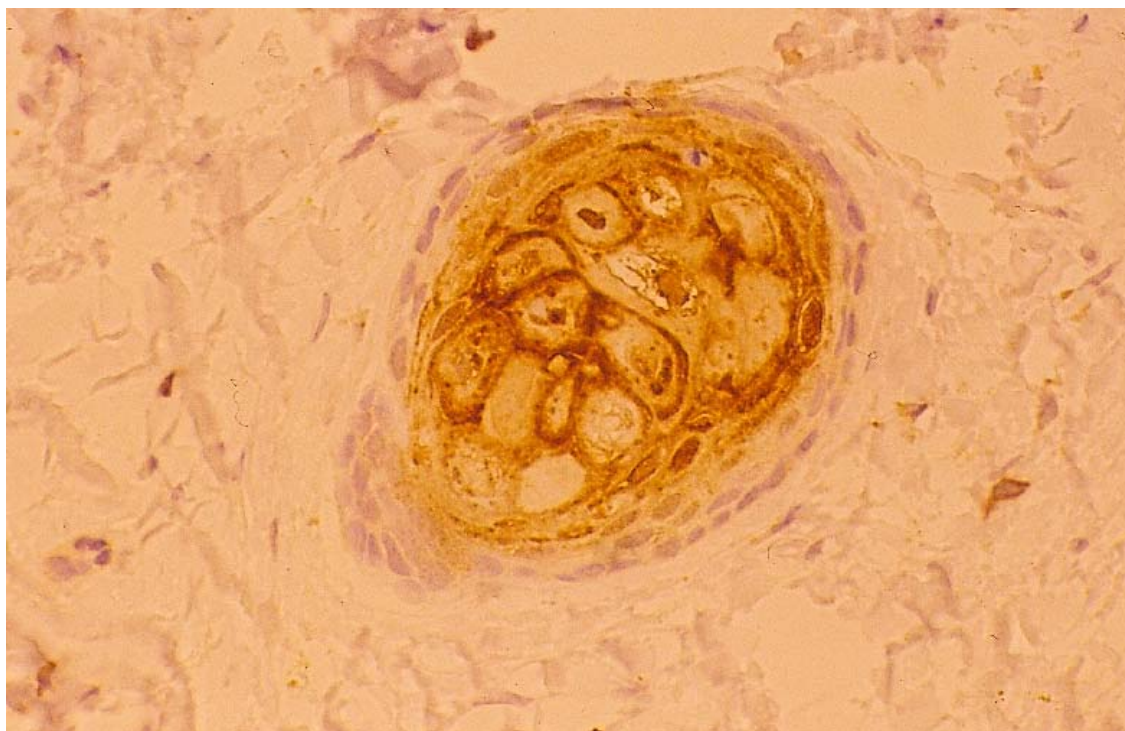


Figura 27: Resto epitelial de tipo proliferativo escamoso de la pared fibroconectiva de un quiste residual (lesión 84) que muestra positividad para el antígeno carcino-embionario (CEA \times 1000).

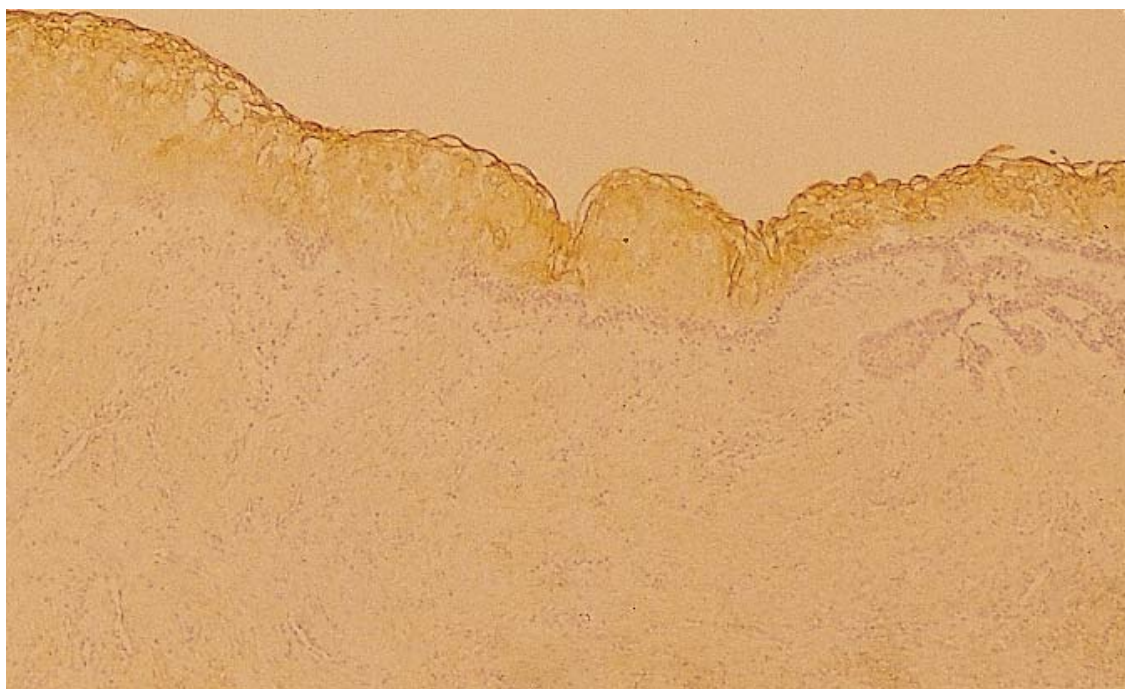


Figura 28: Antígeno epitelial de membrana positivo en epitelio de revestimiento quístico y negativo en las zonas de transformación ameloblástica basal y en los cordones ameloblásticos que crecen en profundidad del conectivo subyacente (lesión 114) (EMA \times 128).

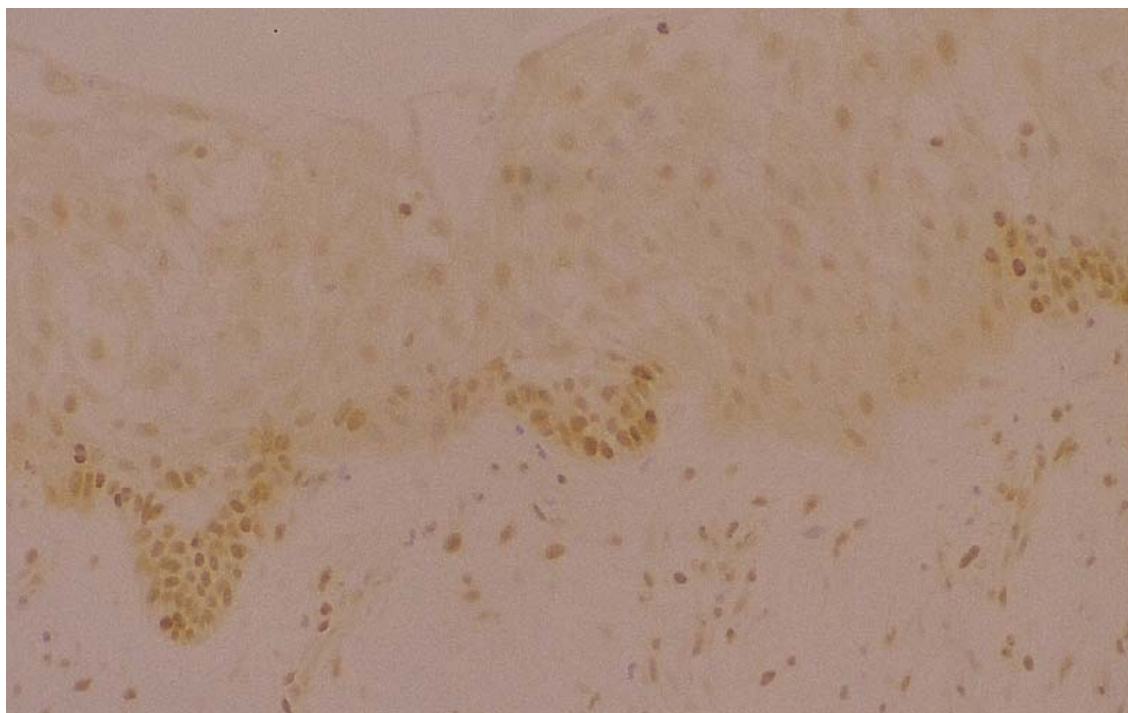


Figura 29: Mismo caso de la figura anterior que muestra en estratos basales con transformación ameloblástica una alta positividad para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA \times 500)

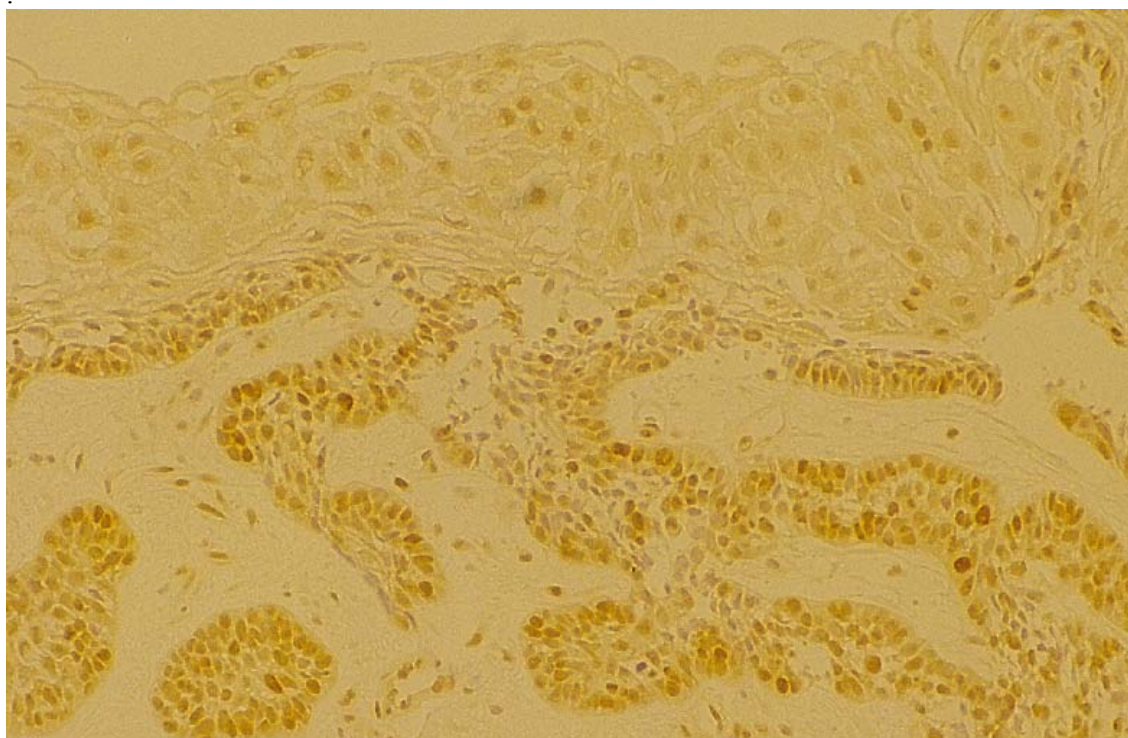


Figura 30: Ameloblastoma mural incipiente desarrollado sobre un quiste odontogénico, donde se puede apreciar una alta positividad para el antígeno nuclear de proliferación celular, a diferencia del epitelio de revestimiento quístico (PCNA \times 500).

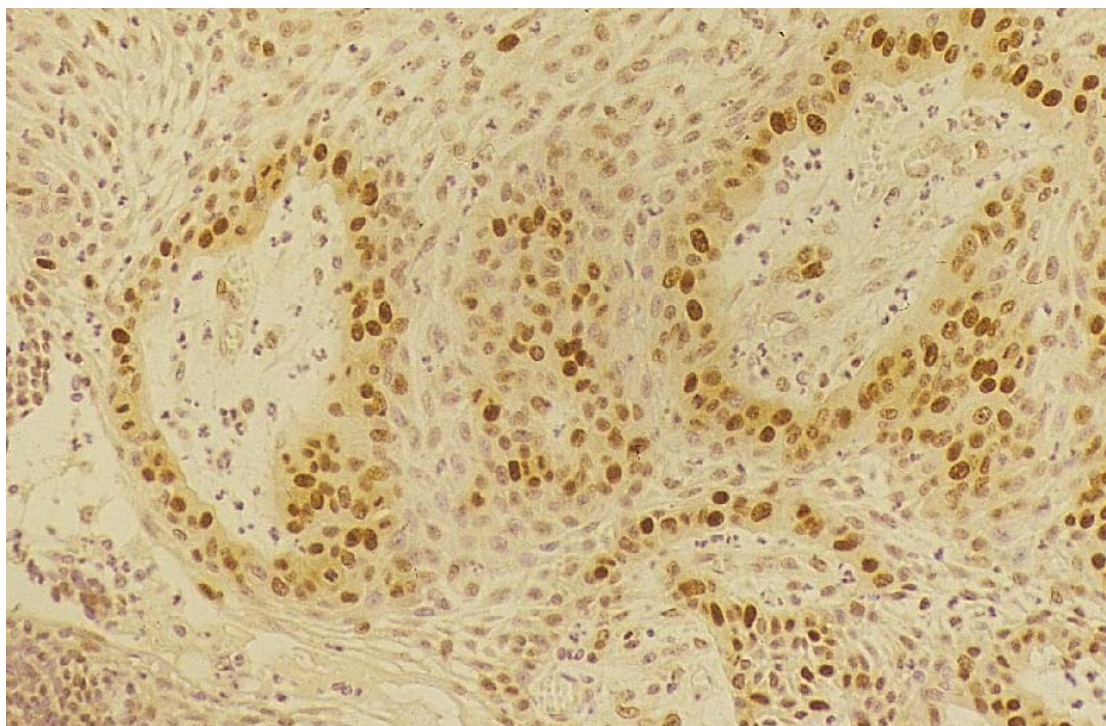


Figura 31: Epitelio ameloblástico que muestra en las células basales alta positividad para el antígeno nuclear de proliferación celular, mientras que en las células centrales muestran casi negatividad para este antígeno (PCNA $\times 330$).

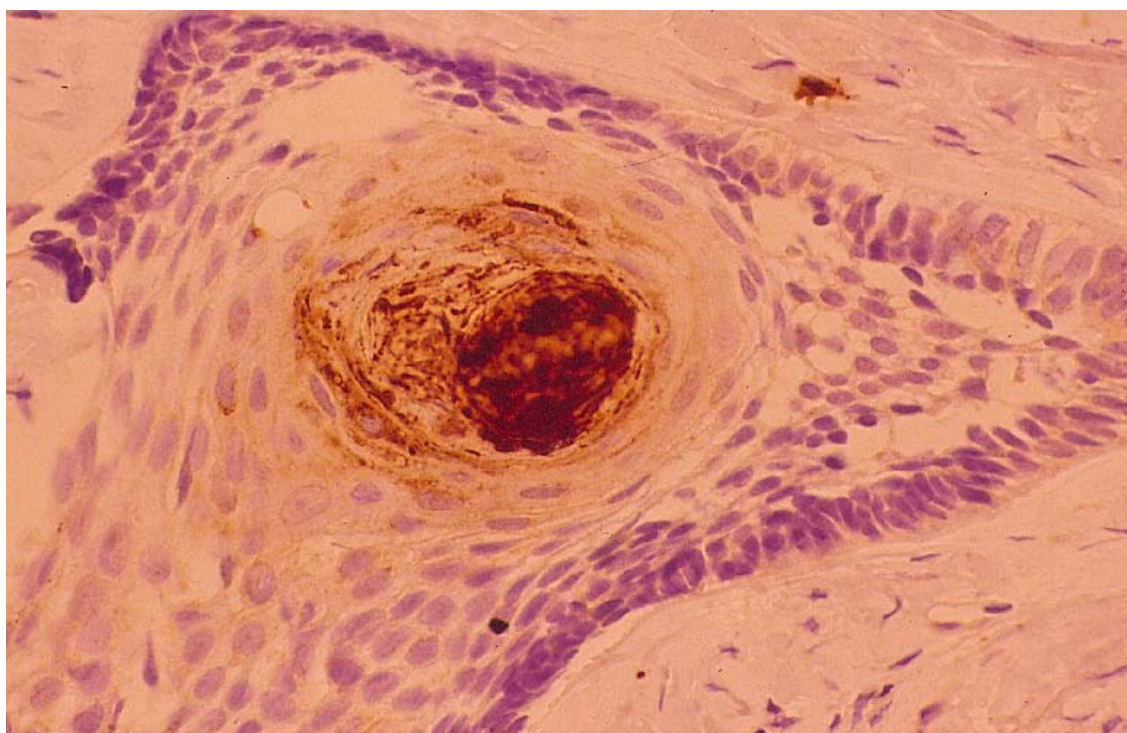


Figura 32: Islote de epitelio ameloblástico correspondiente a un ameloblastoma de tipo acantomatoso, que muestra positividad para el antígeno carcinoembrionario en los estratos centrales con diferenciación escamosa (CEA $\times 1000$).

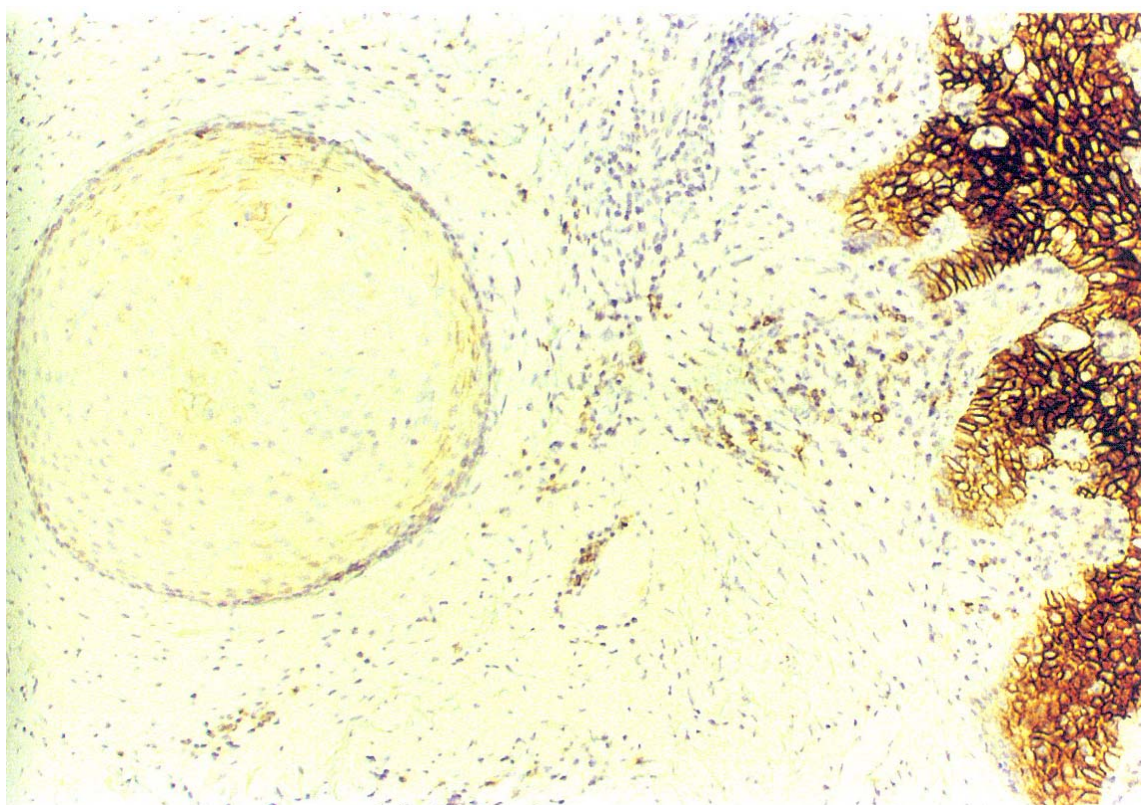


Figura 33: Islote epitelial correspondiente a un tumor odontogénico escamoso, que muestra una positividad muy débil para el antígeno epitelial de membrana, que es intensamente positivo en el epitelio gingival (mismo paciente que la figura 20) (EMA \times 200).

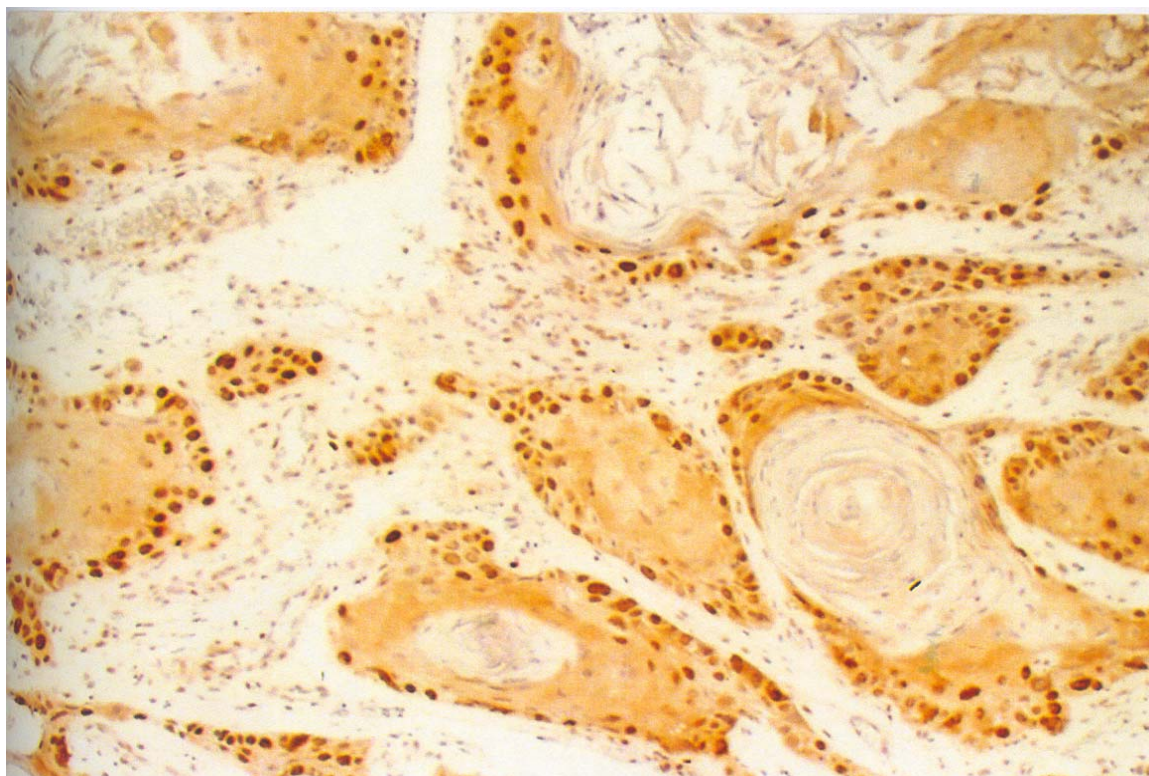


Figura 34: Carcinoma epidermoide sobre quiste radicular que muestra una alta positividad en la capa basal para el antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA \times 330).

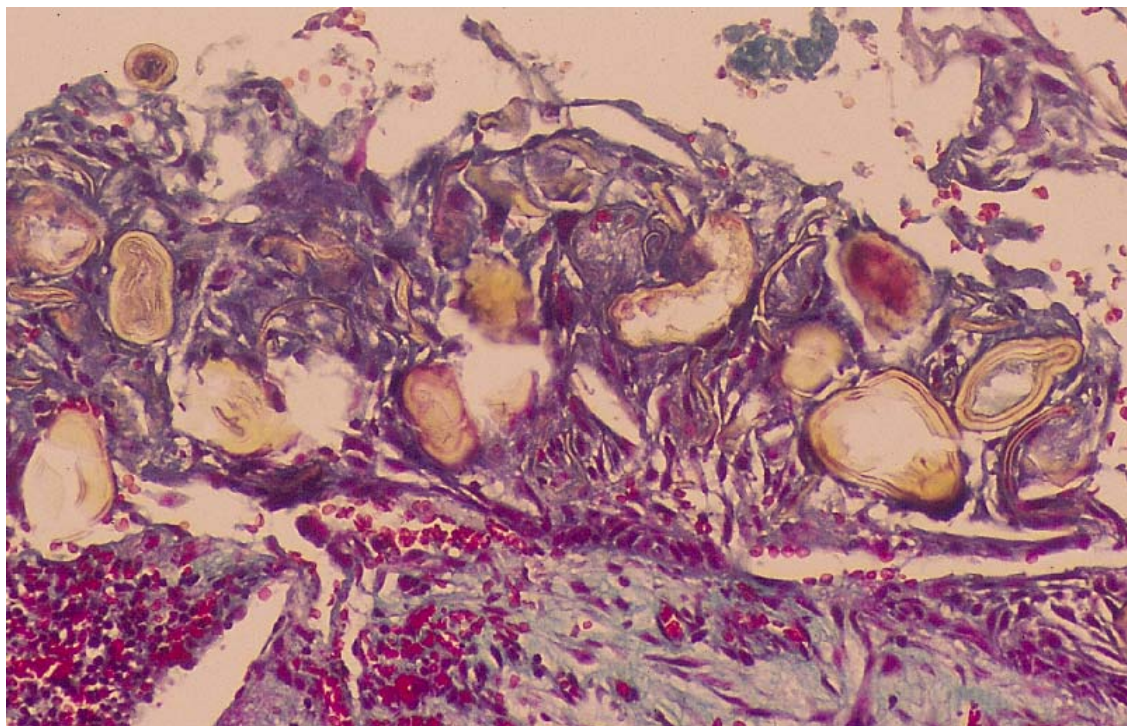


Figura 35: Cuerpos hialinos en el espesor del epitelio de revestimiento epitelial de un quiste residual (lesión 77). Tanto a nivel del epitelio como del fibroconectivo se pueden apreciar algunos cristales de colesterol (Tr. Masson $\times 500$).

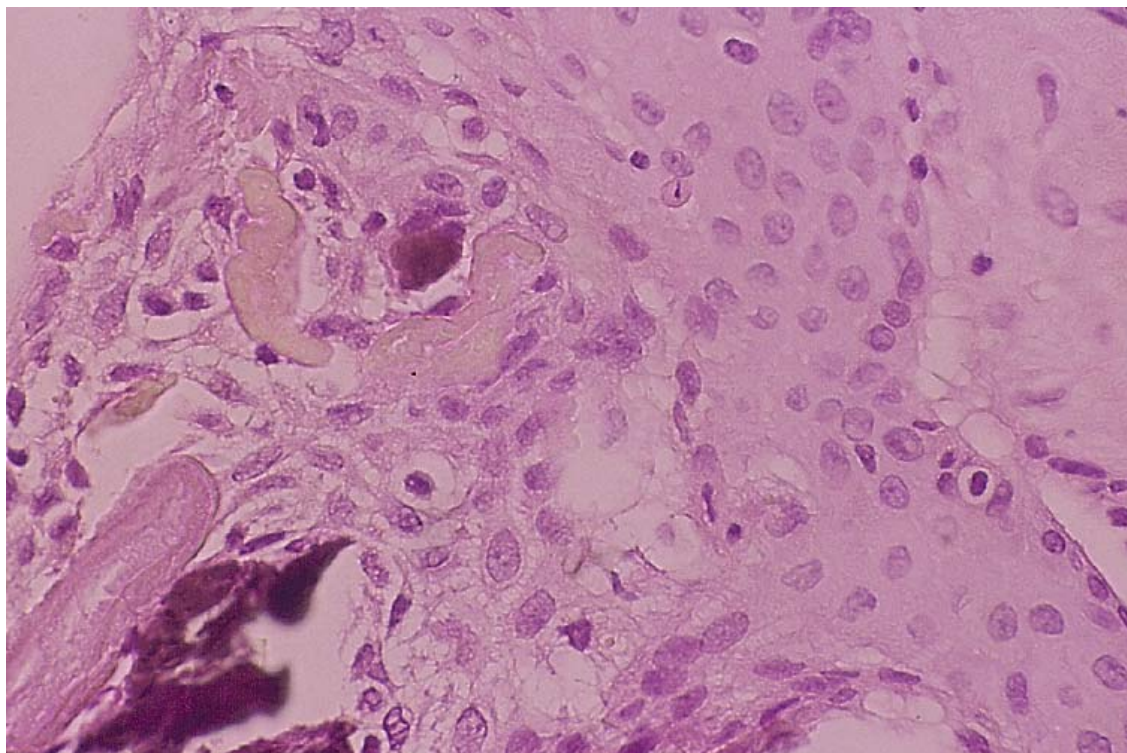


Figura 36: Cuerpos hialinos en proximidad a calcificaciones intraepiteliales en el revestimiento de un quiste residual (lesión 84) (HE $\times 1000$).

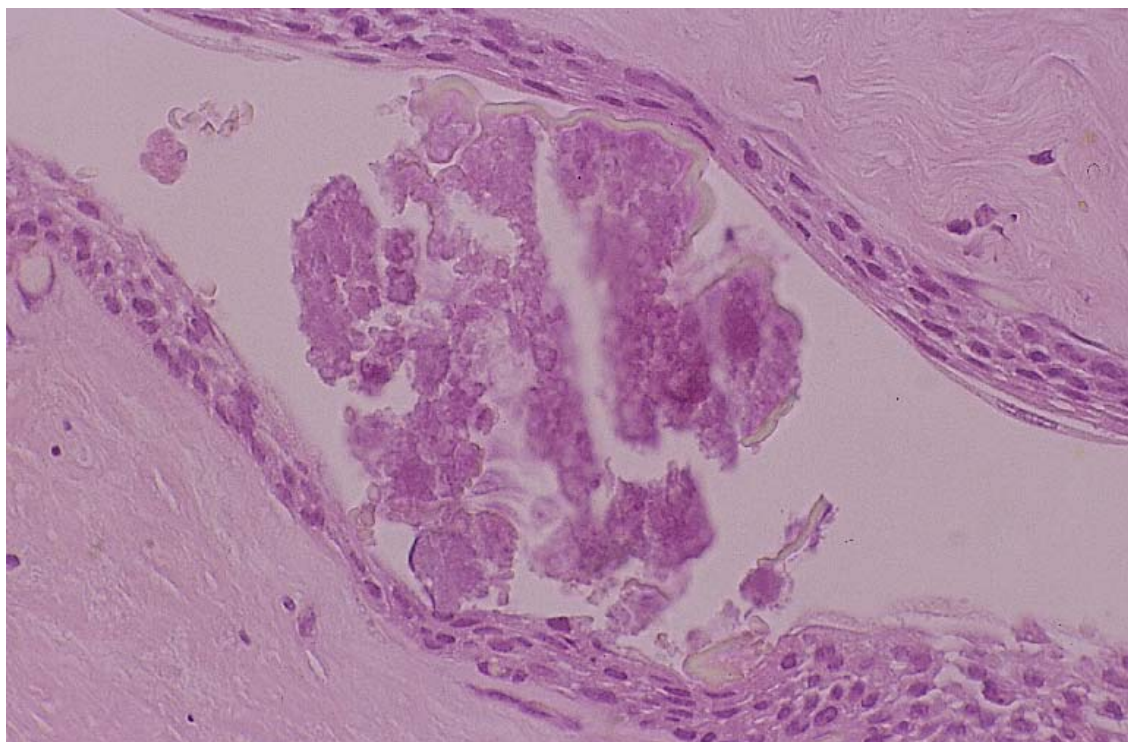


Figura 37: Cuerpos hialinos rodeando material amorfo parcialmente calcificado en la luz de un quiste residual (lesión 79) (HE \times 1000).

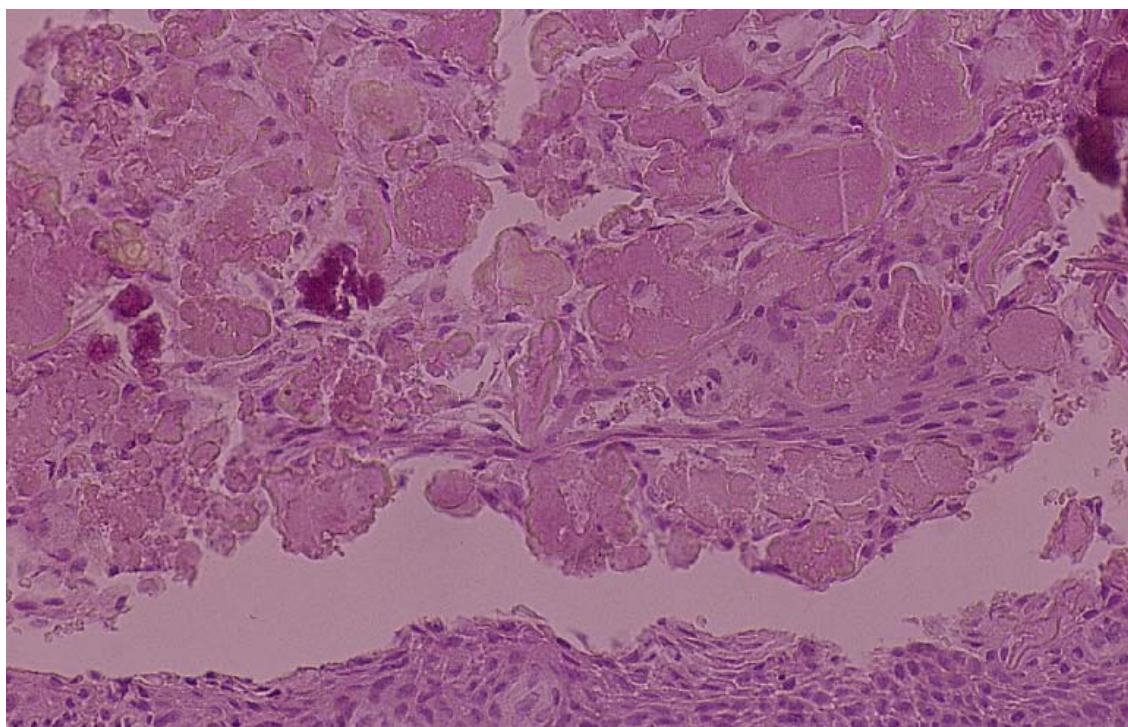


Figura 38: Cuerpos hialinos rodeando material amorfo y detritus necróticos junto con alguna calcificación, en el seno del epitelio de revestimiento de un quiste dentígero (lesión 64) (HE \times 500).

5.-DISCUSIÓN

5.-DISCUSIÓN.

En cuanto a la interpretación de tantos y tan interesantes hallazgos que hemos referido en la anterior exposición, trataremos de reflejar los aspectos clínico-patológicos relativos a las lesiones incluidas en la muestra, enfatizando siempre en el componente epitelial de las mismas, por ser este el hilo conductor de nuestro trabajo, tal y como hemos señalado al comienzo del mismo, así como el elemento común de las lesiones estudiadas, bien presente en el seno de las mismas, o bien con la potencialidad de aparecer, como ocurre en los abscesos y granulomas periapicales.

Así pues, se comentará en primer lugar aquellos aspectos clínico-patológicos de las lesiones periapicales, haciendo especial hincapié en la frecuencia de lesiones con epitelio en proliferación según tenga el paciente enfermedad periodontal o no, y en el hallazgo en el periodonto de uno de los dientes con lesión de restos epiteliales claros. El segundo apartado hará referencia al estudio de los quistes odontogénicos, donde se ha hecho especial énfasis en las correlaciones entre los distintos parámetros histopatológicos con el hallazgo en el epitelio de revestimiento de fenómenos metaplásicos, cuerpos hialinos y calcificaciones distróficas. A continuación se hará lo propio con los tumores odontogénicos, para concluir con la significación de los hallazgos relativos a las inmunotinciones realizadas, junto con el planteamiento de sus posibles aplicaciones en el campo diagnóstico y en el terapéutico.

5.1.-Consideraciones sobre las lesiones periapicales (quistes radiculares incluidos son menores de 7 mm).

Tal y como se ha señalado en el apartado 3.-Material y método encontramos que tanto en el grupo de lesiones periapicales como en el de quistes odontogénicos se han incluido a los quistes radiculares, aunque debido al menor tamaño de los primeros, cuya cavitación producida en el componente epitelial es muy incipiente, con una probabilidad de tener cambios metaplásicos o cuerpos hialinos prácticamente nula, no se ha considerado oportuno incluirlos también en el estudio realizado en los quistes dentígeros, radiculares y residuales.

En cuanto al **sexo** de los pacientes con lesiones periapicales hay 21 lesiones pertenecientes a varones (58,3%) y 15 a mujeres (41,7%), con un rango de edad entre 14

y 80 años, datos muy parecidos a los obtenidos en una muestra de 150 lesiones periapicales por Nobuhara y del Rio (1993), en los que la proporción de lesiones en hombres es del 52,7% con un rango de edad entre 13 y 80 años. En relación a la **edad**, hay autores que han encontrado un mayor número de lesiones en la 4ª y 5ª década de la vida (Spatafore y cols. 1990, Nobuhara y del Rio 1993), mientras que en nuestra muestra es en el grupo de pacientes ≥ 51 años (41,7% de las lesiones frente al 33,3% que corresponden a pacientes entre 31 y 50 años). Que el mayor número de lesiones se de en pacientes adultos más que en jóvenes se debe seguramente a que un gran número de ellas se obtengan de extracciones de dientes a los que no es posible restaurar, lo que es más frecuente en pacientes de mayor edad, por la mayor destrucción dentaria, y que en pacientes más jóvenes no se realizan tantas exodoncias, debido fundamentalmente a una mejora en los últimos tiempos de los programas de prevención bucodental y de higiene dental.

La **localización** de las lesiones es mayor en el maxilar superior, con un 66,7% (23/35), dato muy parecido al encontrado por Spatafore y cols. (1990) en una muestra de 1659 casos, aunque inferior a los obtenidos en otros trabajos como el 85,1% del estudio de Stockdale y Chandler (1988). Por zonas es la posterior (premolaes-molares) del maxilar superior la más frecuente en nuestro trabajo (44,4% del total), seguida de la zona posterior del maxilar inferior (30,6% del total). Nuestra mayor prevalencia de la zona posterior del maxilar superior respecto a la zona anterior del mismo contrasta con los anteriores estudios en los que la zona anterior del maxilar superior es la más frecuente.

En cuanto a los **datos anatomopatológicos** tenemos en la muestra 2 cicatrices (5,6%), 4 abscesos (11,1%), 12 granulomas (36,1%), 8 granulomas con epitelio en proliferación (22,2%) y 9 quistes (25%). Estos datos se asemejan al trabajo de Nobuhara y del Rio (1993) sobre 150 dientes con tratamientos endodónticos, en los que se encontró un 12% de cicatrices, un 59,3% de granulomas (no distinguiendo entre los que tienen epitelio en proliferación o no, siendo en nuestro caso un 58,3%) y un 22% de quistes.

Hemos encontrado en la literatura dos trabajos (Simon 1980, Nair y cols. 1996), sobre 35 y 256 lesiones respectivamente, en los que la obtención de la muestra se realiza

como en nuestro trabajo, con la lesión adherida al ápice dental, en los que la frecuencia de los granulomas con epitelio en proliferación fue del 23%, dato muy similar al encontrado por nosotros (22,2%). Como ya han hecho hincapié estos autores, nosotros también creemos que cuando la obtención de la muestra es de este modo puede ofrecer datos más fiables, ya que cuando se realiza mediante legrado, el diagnóstico puede variar al estudiarse la lesión muchas veces a modo de “puzzle”, donde la arquitectura epitelial se ha modificado o perdido, haciendo imposible muchas veces diferenciar un granuloma epitelial de un quiste, como puede ocurrir en grandes series estudiadas como la de Bhaskar (1966) con 2.308 casos y la de Spatafore y cols. (1990) con 1.659 casos en los que se ha obtenido en ambos casos un 42% de casos con quistes periapicales.

Se ha hecho hincapié en que no todos los investigadores realizan cortes seriados, por lo que se podría perder parte de información obteniéndose un diagnóstico erróneo, lo que demuestra la necesidad de estudiar mediante diferentes cortes una misma lesión periapical. También las fuentes de obtención de la muestra pueden variar, por lo que puede haber estudios que únicamente seleccionen grandes lesiones, y otros que tomen cualquier lesión periapical (Sanchís y cols. 1997).

Sin tener en cuenta si el granuloma tiene epitelio o no, nos encontramos grandes diferencias entre los distintos trabajos publicados, oscilando las proporciones entre el 23% de granulomas y el 67% de quistes (Berrazueta 1988) y el 93,9% de granulomas y el 6,1 % de quistes (Block y cols. 1976). En el estudio de Berrazueta 7 de los 38 quistes obtenidos planteó dudas a la hora de diagnosticarlos como quistes, pudiéndose tratar en algunos casos de granulomas con epitelio en proliferación.

Teniendo en cuenta todos los trabajos aquí citados encontramos un global de 60,1% de granulomas y un 28,4% de quistes, datos muy cercanos a los obtenidos en nuestra muestra (58,3% de granulomas y 25% de quistes).

En el caso de nuestra cicatriz periapical en la que se encuentran fragmentos o “chips” dentinarios, estos están rodeados de tejido fibroso denso, hallazgo que ya ha sido descrito por Yusuf (1982) en un estudio en el que encuentra que el 29% de los “chips” dentinarios transportados al periápice están rodeados de tejido de tejido fibroso,

teniendo los restantes fragmentos alrededor tejido de granulación con o sin infiltrado inflamatorio agudo.

En relación a los restos epiteliales claros encontrados en el periodonto de uno de los granulomas que contiene en su seno un islote epitelial escamoso en proliferación hay que destacar que no hemos encontrado en la literatura ningún hallazgo similar. El hecho de que esta lesión corresponda a un paciente con periodontitis crónica del adulto, que la zona donde se localizan estos restos esté muy cercana al epitelio de una bolsa periodontal y que los restos estén muy próximos a la superficie radicular, tal y como se encuentran los restos de Malassez, nos hace pensar que es posible que estos restos claros sean el resultado de la transformación de restos de Malassez estimulados por la inflamación propia del corion que ocurre en la periodontitis.

Como es bien sabido, los restos de células claras de la encía, que son células ricas en glucógeno, las más de las veces, y que en otras ocasiones son debidas a la acumulación hidroelectrolítica, corresponden a una variante menos frecuente de los restos de la lámina dentaria, habiendo autores que los denominan restos de Serres, mientras que otros utilizan este término para referirse a los restos de la lámina en general (Sapp y cols. 1998).

En la histogénesis del quiste periodontal lateral se han implicado a los restos de la lámina dental, el epitelio reducido del esmalte y a los restos de Malassez (Shear y Pindborg 1975; Fantasia 1979), aunque hay autores que dudan de que estos últimos pudieran intervenir al no encontrarse células claras ni en los restos de Malassez ni en los quistes radiculares (Wysocki y cols. 1980). Por otro lado hay un trabajo publicado sobre un quiste periodontal lateral adyacente a un quiste dentígero, argumentándose en el mismo que el primero no podría venir del epitelio reducido, al hacerlo el segundo, y que debido a su localización tampoco vendría de los restos de la lámina, por lo que sugieren un origen a partir de los restos de Malassez (Buckley y cols. 1989). Nuestro hallazgo de los mismos en el periodonto refuerza esta última hipótesis, a la vez que contradice las afirmaciones de Wysocki y cols. (1980), así como las referidas por otros autores que en un trabajo sobre un quiste odontogénico glandular con células claras abogan por un origen del quiste glandular a partir de restos de la lámina dental, debido a que las células claras no aparecen en los restos de Malassez (Koppang y cols. 1998).

Se han referido distintas teorías para explicar el origen de los cementículos que se encuentran en el ligamento periodontal. Así se cree que pueden provenir de restos de Malassez calcificados, espículas de cemento o hueso impactadas en el ligamento periodontal por causa traumática, fibras de Sharpey calcificadas y de vasos trombosados dentro del ligamento (Carranza y Bernard 2002). Estas teorías están basadas en observaciones puntuales y sustentadas por prestigiosos investigadores. No son contradictorias entre si y pueden explicar casos concretos sin que puedan extraerse conclusiones de universalidad. En nuestro estudio, como casos concretos de observación y atendiendo a las teorías ya comentadas, si tenemos en cuenta su posición en el ligamento periodontal al mismo nivel donde se sitúan los restos epiteliales de Malassez, nos sugiere que estos pudieran ser uno de los orígenes. Así mismo podría tratarse de una inducción tisular hacia producción cementoblástica semejante a la que ocurre en el fibroma cemento osificante.

En nuestra serie, de los nueve quistes periapicales hemos encontrado 5 quistes “verdaderos”, y 4 “en bolsa o bahía”, proporción similar a la encontrada por Simon (1980) en una serie de 35 lesiones, con una frecuencia igual de “verdaderos” que “en bolsa”, sugiriendo que estos últimos tienen una inserción más débil a la raíz, por lo que serían más difíciles de obtener adheridos en la extracción. Esta explicación parece apoyada por el estudio de Nair y cols. (1996) sobre 256 lesiones, entre las que dentro de los quistes la proporción de los “verdaderos” es del 61% y la de los quistes “en bahía” es del 39%.

Al relacionar el **sexo** de los pacientes con los **tipos histopatológicos**, solo se han encontrado diferencias entre los granulomas con o sin epitelio en proliferación, de los cuales el 37,2% pertenecen a varones y el 20% a mujeres. Esta relación no es valorada por muchos trabajos sobre incidencia de lesiones periapicales, aunque los que si lo hacen no encuentran diferencias significativas de frecuencias de tipos histológicos entre hombres y mujeres (Stockdale y Chandler 1988).

Hay trabajos que han encontrado en relación con la asociación **edad-histopatología** una mayor proporción de lesiones con epitelio en proliferación en la tercera y cuarta décadas (Summers 1974) y de quistes entre los 31 y 40 años (Stockdale y

Chandler 1988), datos que difieren de nuestro estudio, donde encontramos una mayor proporción de lesiones con epitelio en proliferación a partir de los 51 años (9 de las 16 lesiones con epitelio), lo que probablemente se debe al mayor número de lesiones encontradas en este rango de edad, mientras que en los otros trabajos la incidencia en general es mayor entre los 21 y 40 años.

En cuanto a la relación de las diferentes **localizaciones** con los **tipos histopatológicos** encontrada en nuestro trabajo, hay que destacar como hay una mayor tendencia a la proliferación epitelial en el maxilar superior, con un 54,2% (13/24), frente al 33,3% del maxilar inferior (4/12). Excepto el estudio sobre lesiones obtenidas en apiceptomías de dientes endodonciados de Nobuhara y del Río (1993), que no encuentra diferencia alguna de incidencia de diferentes lesiones según la localización anatómica, se ha encontrado una mayor incidencia de quistes periapicales en el maxilar superior que en el inferior (Bhaskar 1966; Stockdale y Chandler 1988).

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia de epitelio en proliferación entre las lesiones periapicales de pacientes con y sin **enfermedad periodontal** crónica del adulto, aunque debido a la dificultad de obtención de la muestra adherida al ápice dental, que ha llevado a manejar un tamaño muestral reducido, creemos que sería interesante realizar posteriores estudios, no solo por su posible interés en la terapia endodóntica, sino por la posible participación de los restos epiteliales en la fisiopatología de la bolsa periodontal, presumiéndose así diferencias entre individuos en relación al potencial de crecimiento de estos remanentes epiteliales. Hemos visto en el apartado 1.2 de la Introducción algunos trabajos que indirectamente así lo sugieren.

Además hay que añadir que no es infrecuente encontrar pacientes con más de un quiste radicular, por lo que se ha especulado si podría existir una mayor predisposición de determinados sujetos a padecer quistes periapicales, no solo por una mayor tendencia a tener caries, sino por la posibilidad de una mayor susceptibilidad a tener hiperplasia epitelial y formación de quistes. Por otro lado hay investigadores que han encontrado variación entre individuos de una misma especie, en concreto en perros, en relación al número de restos de Malassez (Binnie 1999).

5.2.-Consideraciones sobre los quistes odontogénicos (quistes radiculares incluidos son mayores de 7 mm).

La **incidencia** de quistes dentígeros en nuestro estudio (33,8%) es superior a la encontrada en los distintos trabajos publicados, siendo más baja la de los quistes radiculares/residuales (48,5%), excepto un reciente trabajo en el que han encontrado un 33% de quistes dentígeros y un 42,1% de quistes radiculares/residuales (Mosqueada y cols. 2002). La frecuencia de los quistes dentígeros y radiculares dentro de los quistes odontogénicos varía entre el 16,6% de quistes dentígeros y el 52,3% de radiculares (Shear 1994) y el 24,1% y 65,2% respectivamente (Daley y cols. 1994), llegando a aumentar la frecuencia de quistes radiculares hasta el 72,4%, frente al 20,7% de dentígeros (García-Pola y Bagán 1991). La menor proporción de quistes dentígeros y periapicales encontradas por Shear (1994) se debe a que en su estudio se incluyen a los quistes no odontogénicos y a los pseudoquistes, aunque también lo hacen García-Pola y Bagán (1991). Por otro lado, creemos que la mayor frecuencia de aparición de nuestros quistes dentígeros en detrimento de los quistes radiculares puede deberse a que se han incluido algunos casos de estos últimos en el grupo de lesiones periapicales, en concreto aquellos casos de menor tamaño que están adheridos al ápice dental.

En relación a los queratoquistes odontogénicos, nuestra incidencia del 13,2% (9/68) es ligeramente superior a la de otros trabajos, que la sitúan entre el 10 y 12% (Barreto y Chimenos 2001). Por otro lado, para los quistes glandulares, periodontales y gingivales nuestros porcentajes relativos son tan bajos (1,5%) como los encontrados por otros trabajos (Daley y cols. 1994; Shear 1994 y Piloni y cols. 2000). Hay que señalar que entre los pacientes incluidos no hemos encontrado quistes de erupción, quistes paradentales ni quistes primordiales, aunque estos últimos corresponden en realidad a un tipo clínico-radiológico de los queratoquistes.

La **edad** de presentación de los quistes dentígeros de nuestra muestra no tiene la predilección típica por la segunda y tercera décadas de la vida como es habitual (Stanley y cols. 1988). Sin embargo la mayor predisposición por el **sexo** masculino que han visto algunos autores, con una proporción de 1,6 a 1 (Regezi y Sciubba 1999) si la podemos apreciar en nuestro estudio, donde es algo mayor (1,9 a 1). En cuanto a la **localización**

del 65,2% de nuestros quistes dentígeros en zonas posteriores de la mandíbula hay que señalar que está en concordancia con todos los trabajos publicados.

Aunque hay algunos autores que están de acuerdo en que no existe predominio de un sexo respecto a otro en los quistes radicales (Berrazueta 1988), hay otros que si encuentran una mayor incidencia en varones (Gay Escoda 1989), al igual que nosotros, donde la relación hombre-mujer es de 2 a 1. Por otro lado nuestros quistes radicales/residuales aparecen con mayor frecuencia (42,4%) en la 4ª y 5ª década de la vida, coincidiendo con otros trabajos (Cawson y Everson 1987), aunque en general los picos de máxima incidencia encontrados en los distintos trabajos varían entre la 3ª y 6ª década (García-Pola y Bagán 1991). Estos autores encuentran que el 59,3% de los quistes de origen inflamatorio estaban en la zona anterior del maxilar superior, que es la zona más frecuente encontrada en la mayoría de los trabajos, siendo en nuestro caso este porcentaje algo menor (39,4%), aunque también el de mayor incidencia.

La parecida distribución por sexos que hemos encontrado en los queratoquistes la habitual para estas lesiones, al igual que su mayor predilección por la mandíbula (Zachariades y cols. 1985), con una edad de presentación entre la 3ª y 4ª década de la vida, algo mayor que cuando estas lesiones ocurren asociadas al síndrome del carcinoma basocelular nevoide, que suele ser en la 2ª y 3ª década (Barreto y Chimenos 2001). Por otro lado, el quiste odontogénico glandular tiene la típica localización (en zonas anteriores del maxilar inferior) y edad de presentación (52 años) de estos quistes (Patrón y cols. 1991; Piloni y cols. 2000), al igual que el quiste gingival del adulto, localizado a nivel de premolares inferiores en un paciente en la quinta década de la vida (Nxumalo y Shear 1992). En relación al quiste periodontal lateral, la edad del paciente si es la habitual, mientras que su localización en molares inferiores no es tan frecuente, como se aprecia en otros trabajos como el de Altini y Shear (1992).

La **arquitectura histopatológica** del quiste periodontal lateral, con un epitelio delgado de tipo escamoso, sin hiperplasia, con espesamientos focales de células claras y presencia de una capa hialina subepitelial forma parte de una serie de parámetros histológicos establecidos para poder tipificar estas lesiones, a los que se han añadido la separación entre conectivo y epitelio y la presencia de restos epiteliales, estableciéndose cuatro categorías: a) no aceptable, b) aceptable c) bueno y d) excelente (Filipowicz y Page

1982), perteneciendo nuestro caso a la tercera, al no cumplirse las dos últimas características. Entre los criterios excluyentes está la presencia de un epitelio de revestimiento grueso, con hiperplasia y la presencia de un infiltrado inflamatorio generalizado, lo que orientaría el diagnóstico histológico hacia otro tipo de quiste, o bien hacia un epitelio crevicular que ha proliferado formando una bolsa periodontal. Por otro lado en nuestro quiste gingival del adulto no observamos la capa hialina, y si la presencia de restos epiteliales y de quistes satélites, lo cual también es muy frecuente (Wysocki y cols. 1980; Giunta 2002).

La presencia de células mucosas junto con abundantes criptas y la capa de células eosinófilas cuboidales superficiales del revestimiento epitelial en uno de nuestros quistes, junto con la típica localización en la zona anterior del maxilar inferior en un paciente en la 6ª década de la vida, donde no hay dientes incluidos ni con patología pulpar, es suficiente para establecer el diagnóstico de quiste odontogénico glandular (Bhatt y cols. 2001). Nuestro caso añadido a los ya publicados (Piloni y cols. 2000) corresponde al número 60, hasta donde nosotros conocemos, lo que demuestra la extremada rareza de esta lesión. Sin embargo, a pesar de su infrecuente aparición, debido a su alto potencial de destrucción local, y al elevado porcentaje de casos que han recidivado, en torno al 21% (Koppang y cols. 1998), es necesario realizar un correcto diagnóstico para pautar el tratamiento adecuado y realizar un seguimiento de los casos.

El aspecto histopatológico observado en los queratoquistes odontogénicos es el habitual, detectándose como en las zonas donde hay inflamación se pierde esta peculiar arquitectura, para tener el aspecto de un quiste odontogénico de origen inflamatorio. El porcentaje de casos con inflamación (72,4%), restos epiteliales en la pared (32,2%), quistes satélites (20,7%) y calcificaciones distróficas (36,8%) encontrado en la literatura (Kakarantza-Angelopoulou y Nicolatou 1990) es muy parecido a los nuestros (55,6%, 33,3%, 22,2%, y 33,3% respectivamente), y en el caso de los cuerpos hialinos (4,6%) y los cristales de colesterol (11,5%) es algo menor que en nuestro estudio (22,2% y 33,3% respectivamente). Hay que destacar como en los dos casos en los que hemos detectado en el revestimiento epitelial los cuerpos hialinos de Ruhston, estos se hallan en zonas donde se ha perdido la estructura típica del queratoquiste al presentar el conectivo adyacente inflamación.

Las características anatomopatológicas de los quistes dentígeros y radiculares/residuales de nuestra muestra son muy variadas, como cabe esperar de estas lesiones. En primer lugar, la arquitectura epitelial más frecuente de los dentígeros es la pavimentosa (91,3% de los casos), mientras que el porcentaje en los radiculares/residuales disminuye casi a la mitad (54,5%), debido probablemente a su origen a partir de la maya que forman los restos de Malassez, que favorece una disposición reticular.

Hemos encontrado en los quistes dentígeros como según aumenta la edad de los pacientes, también lo hace el número de estratos del epitelio de revestimiento, mientras que en los de origen inflamatorio disminuye, tal y como se ha demostrado en un trabajo sobre quistes residuales (High y Hirschmann 1986), aunque en este se estudió además la correlación entre el número de estratos y la edad o antigüedad del quiste, dato que nosotros no hemos incluido.

Como es bien sabido, según la lesión va evolucionando, los epitelios quísticos van haciéndose más escamosos, lo que así comprobamos en nuestros quistes dentígeros, al encontrar que la presencia de espongirosis disminuye con la edad.

Por otro lado, nuestros porcentajes de **metaplasia mucosa** y ciliada son del 34,8% (8/23) y 17,4% (4/23) para los quistes dentígeros respectivamente, y el 24,2% (8/33) y 3% (1/33) para los quistes radiculares/residuales, siendo superiores a los encontrados en el estudio sobre 467 casos de quistes inflamatorios de García-Pola y Bagán (1991), en donde se ha encontrado un 5% de casos con metaplasia mucosa y un 0,9% con células ciliadas. En otros trabajos el porcentaje de casos con metaplasia mucosa llega a ser del 40% (Browne 1972; High y Hirschmann 1986), proporción aún mayor que la nuestra. Recientemente se ha publicado un estudio sobre lesiones periapicales adheridas a ápice (Nair y cols. 2002) donde se ha encontrado un 7,7% de quistes con metaplasia ciliada, porcentaje bastante alto en nuestra opinión debido a que las lesiones adheridas al ápice suelen tener un tamaño menor que las lesiones quísticas obtenidas por enucleación, como son las que constituyen nuestra muestra, que presenta un 3%, donde la probabilidad debería ser mayor.

Hay que destacar que en relación a la edad de los pacientes los casos de metaplasia mucosa y ciliar de los quistes dentígeros se han dado en pacientes de la 4ª

década de la vida en adelante. En el caso de los quistes radiculares/residuales con metaplasia mucosa el paciente más joven tienen 27 años. Todo ello parece indicar que con la edad aumenta el número de quistes que han sufrido este fenómeno en su revestimiento, tal y como ya se ha reflejado anteriormente (Browne 1972). Podría pensarse que debido a la involución tisular senil, estos tejidos fueran más vulnerables, favoreciéndose los cambios metaplásicos.

Se ha especulado sobre cual podría ser el estímulo que desencadene una metaplasia mucosa en el revestimiento epitelial. Al relacionar distintos aspectos histopatológicos con la presencia de metaplasia mucosa/ciliar de los quistes dentígeros y radiculares/ residuales hemos encontrado una relación significativa con la ausencia de crestas del epitelio de revestimiento, y, aunque se ha descartado un estímulo inflamatorio (Slabbert y cols. 1995), hemos detectado que los casos de metaplasia mucosa se relacionan de manera estadísticamente significativa con la presencia de inflamación crónica, y de hemosiderina, además de una tendencia a la asociación aunque sin llegar a la significación estadística cuando establecemos la relación con las calcificaciones distróficas. Estas asociaciones apoyan la idea de que estos fenómenos tienden a ocurrir en lesiones en las que presumimos una larga evolución, reflejada por la cronicidad de la inflamación, y la presencia de “huellas” (hemosiderina y calcificaciones) de anteriores fenómenos hemorrágicos y necróticos.

En relación a la presencia de los **cuerpos hialinos**, hemos encontrado un alto porcentaje de los mismos, siendo para los quistes dentígeros del 17,4% (4/23) y para los radiculares/residuales del 9,1% (3/33), superior a lo que es habitual en estas dos lesiones, que aproximadamente es del 5% (Browne y Matthews 1984). Mientras que algunos de nuestros casos la cantidad de estas estructuras era muy notoria, en otros solo hemos detectado algunos de forma muy aislada, por lo que es posible que el alto porcentaje encontrado se deba a la meticulosa inclusión por nuestra parte de estos casos incipientes, los cuales pudieran no ser incluidos por otros investigadores.

En cuanto a la edad de los pacientes con cuerpos hialinos, que los casos de quistes dentígeros y 2 de los 3 quistes radiculares/residuales pertenezcan al grupo de edades ≥ 51 años nos hace pensar que para que se produzcan en los epitelios odontogénicos, o bien el tiempo de evolución de los mismos debe ser largo (los tres

quistes de origen inflamatorio que tienen cuerpos hialinos son quistes residuales), o bien estas estructuras aparecen con mayor facilidad según aumenta la edad de los pacientes.

La génesis de cuerpos hialinos de Rushton en los quistes odontogénicos ha dado lugar a muchas teorías. Algunas apoyan un origen hematopoyético, a partir eritrocitos degenerados y reacciones celulares al suero extravasado (Browne y Matthews 1984), mientras otras sugieren un origen epitelial (Philippou y cols. 1990). Por otra parte la mayoría han descartado que tengan una naturaleza de tipo queratínica (Yamaguschi 1980; Takeda y cols. 1985).

En nuestro trabajo hemos encontrado que la aparición de estas estructuras se relaciona de modo estadísticamente significativo con la presencia de hemosiderina y las calcificaciones distróficas (tanto con las intraepiteliales, como cuando agrupamos estas con las presentes en la pared fibroconectiva), y las calcificaciones intraepiteliales a su vez también con la hemosiderina y los cristales de colesterol. Todo ello parece indicar que los cuerpos hialinos surgen en lesiones que han sufrido hemorragia y necrosis anteriormente.

La relación entre los cuerpos hialinos y las calcificaciones distróficas encontrada por nosotros ya ha sido sugerido en la literatura hace años (Allison 1977), aunque sin un estudio que permitiera obtener conclusiones estadísticas. Éste trabajo muestra como alrededor de las calcificaciones distróficas intraepiteliales se disponen bandas hialinas, no así en las calcificaciones de la pared fibroconectiva, incluso observándose como algunas calcificaciones que estaban entre el epitelio y la pared fibroconectiva solo mostraban hialinización alrededor en la parte incluida en el epitelio. En el mismo trabajo se formula la hipótesis de que el material hialino sea un producto epitelial añadido a la estructura cálcica para favorecer el paso de esta por el revestimiento epitelial hacia la luz quística.

Este paso también lo harían los cristales de colesterol y distintos productos tisulares de desecho, tal y como postulan Morgan y Johnson (1974). Nosotros hemos encontrado que aunque sin significación estadística, el 71,4% (5/7) de los quistes con cuerpos hialinos han presentado cristales de colesterol. En cuanto a la sugerencia de estos autores de que los cuerpos hialinos son el resultado de secreciones epiteliales

alrededor de los desechos tisulares, hay que señalar como en dos de nuestros quistes hemos encontrado cuerpos hialinos de este modo.

El hecho de que todos los quistes con cuerpos hialinos tengan calcificación distrófica (en pared y/o epitelio), y no a la inversa, nos podría llevar a pensar que las calcificaciones suponen un paso previo obligatorio para la aparición de los cuerpos de Rushton, aunque no nos es posible establecer tal afirmación con rotundidad, puesto que es posible que pudieran influir otros fenómenos, ya que nuestras observaciones se producen en un momento determinado, y la cautela nos impide establecer tal relación de causa / efecto.

Otros autores han encontrado que las zonas centrales de los cuerpos hialinos eran positivas para la fosfatasa alcalina (High y Hirschmann 1986), lo cual parece reafirmar los hallazgos de Allison (1977), así como indirectamente nuestros resultados.

En relación al largo tiempo de evolución de los quistes con cuerpos hialinos que se ha comentado anteriormente, hay que añadir que aunque no llegue a la significación, que el 85,7% (6/7) de los casos tenga un grado leve de inflamación, y que las calcificaciones intraepiteliales hayan mostrado una fuerte tendencia a la significación con este grado de inflamación, podría explicar que estas lesiones tengan un mayor tiempo de evolución, al mantenerse de modo más asintomático, siendo por tanto más tardío su diagnóstico.

La presencia de **restos epiteliales** odontogénicos inactivos es un hallazgo frecuente en los quistes de origen inflamatorio (Gao y cols. 1988) y los dentígeros (Martinez-Gonzalez y cols. 2000). En nuestro estudio hemos encontrado un mayor número de casos con restos en el fibroconectivo en el grupo de quistes dentígeros que en los radicales/residuales, siendo el 34,8% (8/23) y el 15,2% (5/33) respectivamente.

Es obvio que se han excluido como restos epiteliales todas aquellas islas que pudieran ser cortes transversales de crestas del epitelio de revestimiento, bien por su proximidad a las mismas o bien detectándolo al realizar diferentes cortes histológicos. Aunque la pared epitelial más próxima no tuviera cresta alguna, los restos pueden ser extensiones o yemas del mismo, como ya ha sido ilustrado en diferentes cortes seriados

de un caso de Pindborg en un estudio de quistes periodontales laterales (Altini y Shear 1992), lo que demuestra la importancia de estos cortes, sobretudo a la hora de establecer la posible relación de nuestros restos proliferativos escamosos con el epitelio de revestimiento, identificándolos como restos independientes o bien como cortes transversales de crestas o gemaciones del revestimiento epitelial.

Se ha descrito en la literatura la existencia de los quistes dentígeros de origen inflamatorio, en donde la inflamación y/o quiste periapical de un diente no vital habría afectado al folículo de un diente no erupcionado, o un quiste dentígero se habría infectado secundariamente a partir de un diente temporal no vital (Main 1985; Benn y Altini 1996), aunque esta última hipótesis no parece ser la más probable para estos autores, que por lo tanto confieren a estos quistes un origen puramente inflamatorio.

En el conectivo capsular de este tipo de quistes dentígeros es frecuente encontrar restos odontogénicos inactivos, y su hallazgo ha dado pie a discutir sobre el origen de estos quistes. Se cree que el atrapamiento de los restos se produciría antes de que interviniese la inflamación, debido a su aspecto inactivo, por lo que se puede considerar que el estímulo inflamatorio no sería fundamental para la existencia de este tipo de quiste (De Juan y cols. 1998). En nuestro trabajo no hemos intentado determinar cuantos de nuestros quistes dentígeros pueden ser de este tipo, puesto que en muchos casos carecemos de datos clínicos como la vitalidad de los dientes suprayacentes, dato entre otros fundamental para tipificarlos, aunque estamos de acuerdo con De Juan y cols. (1998) en que la histogénesis de los quistes dentígeros inflamados es mixta, por lo que la denominación de “quiste dentígero inflamado” es más correcta al adaptarse a los dos tipos de estímulos, que la de “quiste dentígero de origen inflamatorio”, que solo se ajusta al estímulo inflamatorio como paso previo. Además, el hecho de que la mayoría de nuestros quistes dentígeros con restos odontogénicos inactivos en el conectivo capsular pertenezcan a casos con inflamación crónica reagudizada parece indicar cierta predisposición de los quistes dentígeros con inflamación aguda a albergar estos remanentes epiteliales inactivos, a la vez que coincide con la gran frecuencia de estos restos hallada en los anteriores trabajos citados.

Diversos autores que han estudiado anatomopatológicamente sacos pericoronarios de dientes incluidos han argumentado que las calcificaciones van diezmando

los restos epiteliales (Stanley y Krogh 1965, Martínez-González y cols. 2000). Nosotros hemos visto como aquellos quistes dentígeros que tienen restos epiteliales sin calcificaciones en la pared pertenecen a pacientes del 1^{er} grupo de edad (1-30 años), excepto un paciente de 36 años, mientras que los casos con calcificaciones sin restos pertenecen a pacientes del 2^o y 3^{er} grupos de edad (≥ 31 años), lo que parece reflejar la sustitución antes comentada de las islas epiteliales por material calcificado. Aunque un saco folicular no es lo mismo que un quiste dentígero, hemos establecido este paralelismo ya que este último representa una evolución patológica del primero.

En la literatura se ha descrito en la pared de los quistes odontogénicos el hallazgo de restos epiteliales con aspecto escamoso y proliferado, conociéndose como “proliferaciones con apariencia de tumor odontogénico escamoso” (Wright 1979). Hay descritos 11 casos, 5 en quistes dentígeros, 2 en radicales (Simon y Jensen 1985) y uno en un quiste odontogénico glandular (Patrón y cols. 1991). En nuestro estudio, de los 5 quistes que contienen restos epiteliales de aspecto escamoso, uno podría corresponder a estas proliferaciones epiteliales (lesión 67), pudiendo ser los restantes casos procesos incipientes, por el menor tamaño y número de islotes epiteliales, aunque no nos es posible afirmarlo con rotundidad. Por otra parte, esta lesión corresponde a un quiste dentígero hallado en la zona anterior del maxilar superior, localización frecuente del tumor odontogénico escamoso.

Sin embargo, la mayor parte de los investigadores piensan que estas lesiones no corresponden en realidad a verdaderos tumores odontogénicos escamosos, debido al limitado número de islotes epiteliales, y al hecho de que estos tumores nunca están asociados histológicamente a un quiste odontogénico (Monteil y Terestri 1985). Apoyando esta última afirmación la aparición en los islotes epiteliales en la lesión 67 de células mucosas y cuerpos hialinos parece poner en duda el carácter tumoral de estas proliferaciones epiteliales, ya que estos fenómenos no aparecen en el tumor odontogénico escamoso. No obstante todo ello cabría pensar que en la génesis de los tumores odontogénicos escamosos pudieran participar estos cordones epiteliales de aspecto escamoso y proliferado situados en la pared fibroconectiva de los quistes odontogénicos, lo cual requeriría ulteriores observaciones de otros casos.

Por otro lado, hay que señalar que este tipo de restos epiteliales con aspecto proliferativo escamoso se encuentran en zonas de la pared quística con ausencia de inflamación. Además solo uno de los quistes que estos 5 quistes tiene un claro componente inflamatorio agudo, que por demás no afecta a la zona donde se localizan estas estructuras epiteliales. Todo ello parece sugerir que para que los restos epiteliales de la cápsula proliferen con un aspecto escamoso o sufran metaplasia escamosa, es necesario que no encuentren un estímulo inflamatorio.

En cuanto a la **pared fibroconectiva**, cabe destacar la frecuente aparición de cristales de colesterol, hemosiderina y focos de calcificación distrófica, encontrándose pocas diferencias entre los quistes dentígeros y radicales en relación a los dos primeros fenómenos, y si en cuanto a la proporción de casos con calcificación (60,9% de los quistes dentígeros frente al 30,3% de los radicales/residuales). Hemos visto que la aparición de estos fenómenos aumenta con la edad en los dos tipos de quistes, lo que podría deberse bien a un mayor tiempo de evolución, lo cual aumentaría la probabilidad de que la lesión hubiera sufrido fenómenos hemorrágicos, o bien, como hemos señalado anteriormente, a una mayor vulnerabilidad de los tejidos debido al aumento de edad del paciente.

5.3.- Comentarios sobre los tumores odontogénicos.

La inclusión en nuestro trabajo de diversos tumores odontogénicos obedece en primer lugar a presentar, junto con el resto de lesiones estudiadas (lesiones periapicales, quistes, etc...) casi en su totalidad todos los aspectos posibles de las derivaciones patológicas del epitelio dental, con el fin de poder realizar un estudio inmuno-histoquímico comparativo. No hemos pretendido hacer un estudio epidemiológico, aunque el estudio clinico-anatomopatológico de estas lesiones tienen un gran interés, y sobre los datos encontrados sobre este último nos vamos a referir a continuación, haciendo hincapié en la histogénesis de algunos de ellos, sobretodo los periféricos.

La **localización** de 6 de nuestros 8 ameloblastomas en el maxilar inferior en zona posterior coincide con lo que suele ser habitual en estas lesiones (Waldron y El-Mofty 1987), y aunque la variedad central se da por igual en hombres que en mujeres (Kameyama

y cols. 1987), en nuestro caso pertenecen a mujeres. En el caso de los ameloblastomas periféricos hay una mayor prevalencia por el sexo masculino (Philipsen y cols. 2001), lo cual podemos constatar en nuestro trabajo.

Las **edades** del ameloblastoma sólido (44 años) es la habitual (Minderjahn 1979), así como la de los 2 periféricos (65 y 75 años) (Nauta y cols. 1992), y la del quiste dentígero con ameloblastoma (11 años) (Girod y cols. 1993), así como la de uno de los ameloblastomas unicuístico (21 años), mientras que el restante pertenece a un paciente de 61 años, lo que difiere mucho del rango de edad habitual de estas lesiones, que es de 16 a 20 años. Hasta el año 1988 no se habían descrito ameloblastomas unicuísticos en pacientes mayores de 50 años, documentándose algunos casos en una serie de 57 lesiones (Ackermann y cols. 1988), donde se sugiere que la posible razón del hallazgo de los mismos en pacientes de mayor edad podría deberse a que no hubieran dado signos clínicos durante años por lo que su diagnóstico sería tardío.

Los tumores odontogénicos epiteliales calcificantes incluidos en nuestro trabajo corresponden a hombres, aunque en la literatura no aparece predilección sexual (Junquera y cols. 1995). Los centrales tienen 21,32 y 45 años, y el periférico correspondería a un paciente más joven (19 años), lo que es habitual en estos tumores (Franklin y Pindborg 1976). La localización de todas estas lesiones en la mandíbula, en los centrales la zona posterior y en el periférico la zona anterior, es la que suele encontrarse para este tumor (Junquera y cols. 1995).

Hay otros tumores en la muestra en los que si bien la edad de presentación si es la habitual, la localización es menos frecuente, como son el tumor odontogénico escamoso, los odontomas y el mixoma odontogénico. En el primero la localización es en el maxilar superior en la zona posterior, siendo la zona anterior la más habitual cuando se da en este maxilar (López-Arranz y cols. 1995). Nuestros odontomas compuestos están en el maxilar inferior, siendo más habitual su localización en el maxilar superior, y el odontoma complejo está en el maxilar superior, aunque este tumor se presenta habitualmente en el inferior (Hisatomi y cols. 2002). El mixoma odontogénico está localizado en la zona del canino superior, siendo la zona posterior del maxilar inferior la más típica (Hernández y cols. 2001).

El quiste odontogénico calcificante, el fibroma odontogénico periférico, el fibroodontoma ameloblástico y el fibrosarcoma ameloblástico corresponden a pacientes cuyo sexo, edad y localización del tumor son las habituales en estos casos (Minderjahn 1979; Buchner 1989; Muller y cols. 1995). Hay que destacar la extremada rareza del fibrosarcoma ameloblástico, que hasta el año 2001 se han publicado en la literatura un total de 63 casos (Bregni y cols. 2001), incluyendo a los odontosarcomas ameloblásticos y a los dentinosarcomas ameloblásticos como variantes de los primeros, a los que hay que añadir la aportación del caso cedido por el Dr. Huguet (Huguet y cols. 2001).

El **estudio anatomopatológico** de los ameloblastomas de nuestra casuística revela en los 6 casos de ameloblastomas centrales las características habituales de estas lesiones: epitelio de revestimiento escamoso estratificado, excepto en el caso del ameloblastoma uniuístico, que muestra un revestimiento epitelial con apenas 2 o 3 capas, junto con proliferación neoplásica de epitelio ameloblástico en su variante inicial, intraluminal y mural, con una arquitectura en patrón folicular, plexiforme, acantomatoso y quístico. No hemos encontrado otros patrones arquitecturales como el desmoplásico, el de células granulosas y el de células basales, todos ellos de menor frecuencia de aparición.

La patogénesis de los ameloblastomas uniuísticos ha presentado siempre controversia. Ackermann y cols. (1988) han encontrado que tan solo el 19% de casos de una serie de 57 ameloblastomas uniuísticos estaban asociados a dientes incluidos, pero solo el 9% tenían relación histológica con el folículo dental, por lo que sugieren que no existe evidencia para afirmar que la lesión quística es anterior al desarrollo del ameloblastoma. Además en otra serie sobre 21 casos, el estudio histológico de las recidivas de ameloblastomas uniuísticos reveló idénticos aspectos que las lesiones originales, hecho que según los autores pone en duda que estas provengan de quistes dentígeros (Rosenstein y cols. 2001). Los mismos autores sugieren que la transformación de un ameloblastoma sólido a uno quístico (Leider y cols. 1985) podría deberse a la producción intrínseca de diversas proteinasas que en condiciones normales degradan la zona central del órgano del esmalte después del desarrollo dental. Ello pensamos que podría ser la segunda teoría (ver página nº 156) que explicaría que nuestro ameloblastoma uniuístico pertenezca a un paciente de 61 años, cuando este tipo de

ameloblastoma se encuentra habitualmente en personas más jóvenes, por lo que el presente caso sería una evolución quística de un ameloblastoma sólido.

En el caso del ameloblastoma desarrollado sobre un quiste dentígero se plantea de nuevo la duda sobre su origen, tal y como hemos señalado en el párrafo anterior. Debido a que encontramos en el revestimiento epitelial algunas zonas donde el epitelio muestra una arquitectura propia de un quiste dentígero creemos que la lesión inicial era esta, y que el ameloblastoma ha surgido posteriormente, aunque no se ha podido analizar histológicamente estos tejidos junto con el diente incluido, para poder establecer la exacta relación de la lesión con la corona dental, y así poder establecer el diagnóstico exacto de quiste dentígero. Así todo, como han sugerido diferentes autores, resulta difícil poder decir cuando un ameloblastoma uniuístico procede de un quiste odontogénico, aún cuando clínica y radiológicamente así lo puedan parecer (Philipsen y Reichart 1998).

En la histogénesis de los tumores odontogénicos periféricos se ha contemplado dos posibles orígenes: el epitelio superficial y los restos de la lámina dental. En uno de los ameloblastomas periféricos es posible observar un origen multifocal a partir de la capa basal del epitelio de la encía, y debido a que se considera que esta continuidad con el tumor, por su gran frecuencia en los ameloblastomas periféricos, no es fruto de una fusión fortuita entre ambos epitelios (Buchner y Sciubba 1987), el origen de nuestro tumor está perfectamente demostrado. En relación al tumor odontogénico escamoso periférico, hay que destacar la extremada rareza de esta forma extraósea, pues tan solo hemos hallado en la literatura tres casos más (Hietanen y cols. 1985; Buchner y Sciubba 1987). El origen a partir del epitelio superficial del tumor odontogénico escamoso que referimos no ofrece ninguna duda, ya que es posible ver como del epitelio superficial surgen yemas que dan lugar a los islotes del tumor, así como del tumor odontogénico epitelial calcificante.

Otro aspecto interesante observado en el ameloblastoma periférico al que nos referíamos anteriormente es la presencia de algunos cordones e islotes epiteliales de aspecto escamoso que también están en continuidad con el epitelio superficial. Hay autores que han referido un caso donde la descripción microscópica muestra una lesión epitelial bifásica, con un papiloma escamoso y un ameloblastoma periférico (Moskow y

Baden 1982). Por otro lado uno de los islotes de epitelio escamoso muestra estructuras calcificadas en el centro, que guardan semejanza morfológica con el tumor odontogénico escamoso, lo cual requiere especial cuidado para establecer el diagnóstico diferencial dada la diversidad evolutiva y pronóstica de ambos tumores.

En el seno del odontoma complejo hemos encontrado células fantasma, destacando la incipiente quistificación que muestra el componente epitelial de esta lesión, lo cual lleva a discutir si se podría tratar del inicio de un quiste odontogénico calcificante. Es frecuente encontrar a estas dos lesiones asociadas, habiendo autores que creen que es el odontoma el que surge sobre el quiste odontogénico calcificante (Hong y cols. 1991), y otros que creen que es el quiste el que se desarrolla sobre el odontoma, de modo similar a como surge un quiste dentígero en un diente (Takeda y cols. 1990; Lukinmaa y cols. 1997), tal y como creemos que habría ocurrido en el caso de que la lesión presentada se tratara de un caso incipiente de quiste odontogénico calcificante asociado a odontoma.

En relación con el fibroma odontogénico periférico cabe destacar que el diagnóstico diferencial histológico con el fibroma osificante periférico se estableció fundamentalmente con la presencia de restos epiteliales odontogénicos en su seno, los cuales se encontraron en la parte más profunda, alejada del epitelio superficial, tal y como se localizan habitualmente (Buchner 1989). Este epitelio lo hemos observado en forma de pequeñas islas de aspecto inactivo, que es la manera más frecuente de encontrarlo (Siar y Ng 2000).

Siar y Ng (2000) refieren que 2 de sus 46 fibromas odontogénicos periféricos muestran un epitelio “tipo ameloblastoma”, lo que nosotros creemos que es una denominación incorrecta. Aunque los autores no describen histológicamente el epitelio de estas dos lesiones, para que pudiera ser “tipo ameloblastoma” su morfología tendría que tener las características del epitelio ameloblástico como son la polarización inversa de la capa basal y la disposición reticular de las células centrales, no pudiéndose tipificar ya la lesión de fibroma odontogénico, sino de ameloblastoma periférico o de fibroma ameloblástico (la diferenciación entre el fibroma odontogénico y estas lesiones basándose en la morfología de las islas epiteliales ya ha sido propuesta por Gardner en 1982). Como es bien sabido, el fibroma ameloblástico tiene una localización central,

aunque hay que señalar hasta el año 2000 se han publicado en la literatura 3 casos de fibromas ameloblásticos periféricos, en pacientes de 1, 2 y 40 años (Kusama y cols. 1998; Ide y cols. 2000). Los dos casos de Siar y Ng pueden corresponder a cualquiera de las tres lesiones mencionadas.

En relación con el aspecto histológico del fibrosarcoma ameloblástico llama la atención la distinta morfología que adopta el componente epitelial en la zona tumoral y en la cápsula fibrosa que rodea la lesión. Mientras que las islas epiteliales localizadas en el tumor son de mayor tamaño y muestran un aspecto ameloblástico, como corresponde a este tumor (De Nittis y cols. 1998), los restos localizados en la cápsula son de menor tamaño y no muestran diferenciación ameloblástica alguna.

Esta diferencia en la morfología epitelial parece deberse al tipo de estroma que rodea al componente epitelial, según sea o no tumoral, lo cual seguramente es debido a las distintas inducciones epitelio-mesenquimales que se establecen entre estos dos componentes del tumor. Estas inducciones, llevadas a cabo a través de la matriz extracelular, son bien conocidas en la odontogénesis (Kollar 1998), pero menos en los tumores odontogénicos. Sin embargo ya se ha demostrado en fibromas ameloblásticos como existen diferencias en la matriz extracelular entre el estroma tumoral y el estroma sano adyacente (Becker y cols. 1992), y ello tiene gran importancia a la hora de clasificar los tumores odontogénicos y entender la progresión de uno a otro. Además vieron como algunas islas epiteliales del fibroma ameloblástico invadían el estroma normal adyacente, posiblemente induciendo la formación de nuevo estroma tumoral.

5.4.-Interpretación y significado de los resultados relativos al estudio inmunohistoquímico del EMA.

La positividad que han mostrado los epitelios de revestimiento de los quistes dentígeros, radiculares y queratoquistes de nuestro trabajo coincide con los hallazgos encontrados anteriormente (Matthews y cols. 1988; Vuhahula y cols. 1993). Matthews concluía su estudio afirmando que la expresión de este antígeno estaba relacionada con la diferenciación celular más que con el tipo de quiste, al encontrar distintos patrones para el EMA en los queratoquistes, donde la positividad de las capas más superficiales se

extiende fuertemente a todas las capas celulares en las zonas donde ha perdido la morfología típica debido a la inflamación, cobrando un patrón de tinción similar al de los quistes radiculares y dentígeros.

Curiosamente hemos observado como la capa basal de los quistes dentígeros se teñía más fácilmente en las zonas donde había crestas hiperplásicas, que donde el epitelio era más pavimentoso. Es bien sabido como la inflamación puede determinar o modificar la arquitectura del epitelio de revestimiento, bien haciendo perder su aspecto típico como en el caso del queratoquiste, o bien produciendo hiperplasia del mismo, y por lo que parece también podría a su vez influir en la expresión del antígeno epitelial de membrana, algo que ocurre ciertamente en el queratoquiste.

También hemos observado positividad para EMA en las células plasmáticas de la pared fibroconectiva, algo que ya se había reflejado anteriormente (Matthews y cols. 1988), desconociéndose si se trata simplemente de una reacción cruzada, o si tiene alguna significación.

Por otro lado, ya se ha visto anteriormente como en los folículos dentales podemos encontrar un revestimiento formado por epitelio reducido (ameloblástico inactivo) o por epitelio escamoso, considerándose éste último ya un quiste dentígero. La probabilidad de encontrar epitelio escamoso estratificado aumenta con la edad, al igual que con la presencia de inflamación (Martínez-González y cols. 2000), a lo que hay que añadir la positividad para el PCNA del epitelio escamoso, frente a la negatividad del epitelio reducido del esmalte (Adelsperger y cols. 2000). Además se ha visto como el epitelio reducido del esmalte no muestra positividad para el EMA, mientras que el escamoso sí, en las capas intermedias y superficiales (Kawana y Yamamoto 1990), de lo cual se deduce que la expresión del EMA en el epitelio odontogénico esta asociada de algún modo a su capacidad de crecimiento.

Los restos proliferativos de aspecto escamoso encontrados en las paredes de algunos de los quistes muestran un patrón para el EMA débil y parcheado, lo que contrasta con la mayor facilidad de las células escamosas para teñirse con este antígeno. Ya hemos visto en el apartado de los quistes odontogénicos como algunos autores han reflejado la similitud de estos pequeños islotes con los del tumor odontogénico

escamoso, aunque en realidad no se trate de la misma entidad. Sin embargo llama la atención como el patrón de tinción para el EMA del tumor odontogénico escamoso (Reichart y Philipsen 1990) es prácticamente idéntico al de estos restos proliferativos, a pesar de que solo el primero tiene un carácter tumoral.

Ya hemos señalado anteriormente la controversia que existe sobre el origen de los cuerpos hialinos en el revestimiento epitelial de los quistes odontogénicos, y la asociación que hemos encontrado en nuestro trabajo con las calcificaciones distróficas. Estos cuerpos hialinos de Rusthon han mostrado negatividad para el EMA, lo cual refuerza la hipótesis de que estas estructuras no son de naturaleza queratínica; también las calcificaciones focales distróficas del epitelio son negativas, como era de esperar.

En cuanto al quiste periodontal lateral y gingival del adulto, la tinción fue similar a la encontrada en los quistes dentígeros, viéndose como los citoplasmas de las células claras de los espesamientos tienen una positividad muy débil, lo que no es de extrañar debido a que en los revestimientos epiteliales son las células más escamosas las que suelen teñirse con más facilidad. No hemos encontrado en la literatura otros trabajos que estudien este antígeno en estos dos tipos de quistes.

Diversos autores ya han señalado la controversia que existe a la hora de distinguir entre un carcinoma mucoepidermoide central de bajo grado con predominio de la forma quística, y el quiste odontogénico glandular (Waldron y Koh 1990). Hay autores que han encontrado que el quiste odontogénico glandular no muestra reactividad para el EMA ni en el epitelio de revestimiento, ni en las estructuras pseudoglandulares ni células mucosas, por lo que postulan que estas no tienen un verdadero origen glandular (Semba y cols. 1994). Por el contrario nosotros sí hemos encontrado que el epitelio de revestimiento es positivo para el EMA, y que el interior de las células mucosas muestra una débil positividad en forma de finos gránulos, lo cual nos lleva primero a afirmar que el quiste odontogénico glandular muestra una tinción para el EMA similar a la de otros tipos de quistes odontogénicos, y que contrariamente a lo que postula Semba y cols. (1994), no puede descartarse un verdadero origen glandular, además de reforzar la idea de que el carcinoma mucoepidermoide pueda desarrollarse a partir de estos quistes, debido a que estos tumores son positivos para el EMA (Hassanin y cols. 1989).

En la literatura solo hemos encontrado un trabajo que estudie el EMA en los ameloblastomas, en concreto en el patrón de células granulosas, el cual se muestra negativo (Mirchandani y cols. 1989), lo que está en concordancia con la negatividad del epitelio ameloblástico de nuestro estudio, exceptuando los estratos más superficiales de los patrones acantomatoso y quístico, donde hemos visto que lo hace débilmente.

Existe en ocasiones dificultad en establecer el diagnóstico diferencial entre un quiste con hiperplasia severa y entre un revestimiento quístico con proliferación ameloblástica de tipo plexiforme, donde la capa basal carece de polarización inversa (Gardener 1984). Lo importante está en considerar esta proliferación plexiforme como un ameloblastoma y no como un epitelio quístico con hiperplasia (Piattelli y cols. 2002). Hay autores que han propuesto el uso de diferentes técnicas diagnósticas haciendo hincapié en la dificultad que tiene el patólogo en examinar toda la lesión quística de la muestra perdiéndose así posibilidades para encontrar posibles transformaciones ameloblásticas. Así se ha publicado la demostración de lectinas para diferenciar el epitelio de los revestimientos quísticos y el de los ameloblastomas quísticos (Saku y cols. 1991), y más recientemente se ha demostrado positividad para la calretinina en el 93,5% de los ameloblastomas sólidos y en el 81,5% de los unikuísticos (mostrando la mayoría de los casos negativos una intensa inflamación) mientras que no se encontró expresión en los quistes dentígeros, residuales y queratoquistes (Altini y cols. 2000; Coleman y cols. 2001), apareciendo la calretinina como un marcador específico del epitelio ameloblástico neoplásico.

Por nuestra parte hemos visto como el EMA es positivo en los revestimientos epiteliales, incluso en las crestas y proliferaciones hiperplásicas, a diferencia de las proliferaciones ameloblásticas, que muestran negatividad, por lo que nosotros creemos que la utilización de este antígeno de membrana puede ayudarnos a diferenciar una hiperplasia epitelial de una proliferación ameloblástica sobre un quiste odontogénico en caso de que esta carezca de la típica arquitectura ameloblástica, siéndonos de gran ayuda en el diagnóstico precoz de estas transformaciones. Además, esta inmunotinción podría ayudar en la determinación de la histogénesis, al diferenciar cuando un ameloblastoma quístico representa una neoplasia que surge en un quiste odontogénico, el cual tiene una marcada positividad, o cuando supone un cambio quístico en un ameloblastoma, donde la positividad es muy superficial y parcheada.

La negatividad encontrada en el componente epitelial de nuestros tumores odontogénicos mixtos como son el fibroodontoma ameloblástico, los odontomas, y los tumores mesenquimales con inclusión de epitelio, como son el fibroma y mixoma odontogénico, está en concordancia con los anteriores resultados, puesto que en todas estas lesiones tenemos bien restos odontogénicos inactivos, bien islotes ameloblásticos, o bien epitelio reducido del esmalte.

Tampoco la positividad encontrada en las células epiteliales del carcinoma epidermoide sobre quiste radicular nos ha resultado sorpresiva, puesto que ya se ha mostrado en los carcinomas de células escamosas una positividad tanto de “tipo membrana citoplasmática” como de “tipo célula completa” en las zonas donde se localizan las perlas queratínicas (Tatemoto y cols. 1987b).

El tumor odontogénico escamoso ha mostrado positividad débil y variable entre los distintos islotes, del mismo modo que el único caso publicado donde se estudia este antígeno (Reichart y Philipsen 1990). Curiosamente el epitelio superficial, del cual ya hemos comentado como surgen los islotes tumorales, muestra una positividad más homogénea y fuerte que las islas epiteliales, distinguiéndose así de un epitelio superficial normal, donde la tinción del EMA es negativa.

Las células poliédricas de los tumores odontogénicos epiteliales calcificantes han mostrado una positividad para el EMA muy débil y homogénea, siendo la sustancia eosinófila negativa, al igual que las calcificaciones esféricas o anillos de Liesegang. A diferencia de estas calcificaciones del tumor odontogénico epitelial calcificante, las células fantasma del quiste odontogénico calcificante han mostrado positividad en la capa más exterior, siendo esta prácticamente insignificante en el interior. El hecho de que los anillos de Liesegang no presenten esta positividad alrededor no resulta extraño debido a que se ha demostrado que están rodeadas por una capa basófila, que ha resultado estar compuesta por tejido de tipo cementoide (El-Labban 1990), el cual no debería presentar inmunoreactividad para este antígeno.

Resultados similares del EMA en quistes odontogénicos calcificantes se han publicado anteriormente (Gunhan y cols. 1993; Laba y cols. 1997), donde además han

encontrado un patrón de tinción para las queratinas similar, aunque ya más notorio en el interior de las células fantasma. Estos estudios, al igual que el nuestro, sugieren que las células fantasma tienen un origen epitelial.

5.5.- Interpretación y significado de los resultados relativos al CEA.

La positividad del CEA en los revestimientos epiteliales de los quistes odontogénicos es algo menor que la del EMA, sobretodo en las crestas de los quistes que presentan hiperplasia, aunque en general sigue su mismo patrón, tal y como ya han encontrado otros autores (Matthews y cols. 1988; Vuhahula y cols. 1993). De nuevo vemos como este antígeno tampoco encuentra diferencias notorias entre los distintos tipos de quistes dentales.

Las células mucosas de los quistes que presentan metaplasia mucosa tienen una fuerte positividad para el CEA, del “tipo célula completa”, es decir, resulta positivo todo el citoplasma, lo cual no es de extrañar dado que la glicoproteína, componente principal del CEA, esta presente en los tejidos glandulares y secretores (Hassanin y cols. 1989). Por otro lado, al igual que ocurre con el EMA, los cuerpos hialinos no presentan positividad alguna para el CEA.

Howell y cols. (1988) encontraron que el 68% de una serie de ameloblastomas tenían positividad para el CEA, localizándose en las células escamosas centrales y en el interior de los espacios quísticos que forman estas células, tal y como hemos encontrado nosotros en el ameloblastoma acantomatoso. Por otra parte, recientemente se ha publicado un trabajo en el que las tinciones sobre 4 ameloblastomas quísticos son muy débiles y esporádicas (Meara y cols. 2000). Nosotros hemos encontrado también positividad del mismo, superficialmente en los epitelios de revestimiento de los ameloblastomas unikuísticos y los desarrollados sobre quistes odontogénicos, mientras que los patrones plexiforme y folicular son negativos, salvo alguna positividad muy débil encontrada en las células reticulares de modo muy esporádico en algún caso. Por ello, creemos que el uso de este marcador, tal y como hemos propuesto con el EMA, a

la hora de diferenciar una hiperplasia de una proliferación ameloblástica en un quiste odontogénico, podría ser útil, aunque de un modo menos patente que con el EMA.

El CEA ha sido propuesto como un marcador de agresividad en las lesiones odontogénicas, al haber sido detectado en los ameloblastomas, los tumores odontogénicos escamosos, en los queratoquistes y en los carcinomas odontogénicos, y ser negativo en tumores menos agresivos como el fibroma ameloblástico y el tumor odontogénico adenomatoide (Howell y cols. 1988). En la misma línea están las negatividades encontradas por nosotros en el fibroodontoma ameloblástico, y los tumores mesenquimales odontogénicos como son el fibroma y el mixoma. Estos autores no encuentran positividad en los quistes radiculares, a diferencia de nosotros, lo cual resta en su trabajo valor a la positividad encontrada en los queratoquistes a la hora de establecer diferencias inmunohistoquímicas con respecto a estos y los de origen inflamatorio.

La positividad que hemos encontrado en muchos de los islotes del tumor odontogénico escamoso, sobretudo en las partes centrales, que corresponden a las partes más escamosas, no nos ha resultado sorpresivo, pues es donde el CEA se localiza habitualmente. Así lo han detectado Howell y cols. (1988), aunque de modo mucho más esporádico, describiendo las islas positivas como “raras”. Curiosamente nuestros patrones de tinción de las proliferaciones escamosas en las paredes de los quistes odontogénicos son idénticos a los descritos por estos autores, lo que de nuevo plantea la discusión sobre si se tratan de la misma identidad o no.

En la literatura solo hemos encontrado un trabajo que utilice el CEA para estudiar el tumor epitelial odontogénico calcificante, en concreto un caso que mostraba signos de malignidad (Basu y cols. 1984). El resultado fue negativo, al igual que los estudiados por nosotros. Ello puede deberse a que el componente epitelial no presenta diferenciación escamosa, y que este tumor es considerado, aunque localmente invasivo, menos agresivo que el ameloblastoma. De todos modos el caso descrito por Basu y cols. (1984) no confirma el potencial adjudicado al CEA como marcador de la agresividad de las lesiones odontogénicas propuesto por Howell y cols. (1988).

La expresión del CEA en los estratos epiteliales más superficiales del quiste odontogénico calcificante así como alrededor de las células fantasma, tal y como ocurría con el EMA, se ha descrito anteriormente por Gunhan y cols. (1993). Al considerarse al CEA como un marcador epitelial, de nuevo evidenciamos que el origen de las células fantasma está ligada al epitelio, algo que ya pudimos apreciar con el EMA. Cabe destacar también como estos autores sí que adjudican al CEA un papel como marcador de la agresividad, al encontrar diferencias en el grado de tinción entre distintos quistes y tumores odontogénicos. En relación a la variante maligna de este quiste, el carcinoma odontogénico de células fantasma, se ha publicado un caso positivo para este antígeno (Folpe y cols. 1998), y otro trabajo en el que los tres casos estudiados son negativos para el CEA (Lu y cols. 1999). Es muy posible que estas diferencias se deban a los distintos anticuerpos y diluciones utilizadas, no estando clara todavía la inmunoreactividad para el CEA de esta lesión.

5.6.- Interpretación y significado de los resultados relativos al PCNA.

Como ya hemos señalado anteriormente, la aplicación de métodos inmunohistoquímicos ha sido muy común para valorar el estado de la proliferación celular en muestras histológicas. Así pues se han desarrollado diferentes antígenos con el fin de determinar la actividad de las células de las lesiones extirpadas, como es el PCNA.

Como cabría esperar, la demostración de este antígeno sobre los restos odontogénicos presentaron un índice próximo al 0%, lo que demuestra su estado quiescente. Del mismo modo ocurrió en los casos de islotes de células claras (restos de Serres) de mayor tamaño que encontramos en el nódulo diapnéusico y en la pared de la bolsa periodontal, hechos que ya han sido señalados anteriormente (Magan 1999). Sin embargo ya se sabe que los restos de Malassez muestran una alta positividad para la localización inmunohistoquímica de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), lo cual contrasta con la idea de que estos receptores están relacionados con la proliferación celular (Norlund y cols. 1991), y sugiere que estos restos están potencialmente activados para participar en la patología quística y tumoral.

La localización de las células positivas para el PCNA ha variado entre los distintos tipos de quistes odontogénicos, siendo fundamentalmente en la capa basal en los dentígeros, los radiculares/residuales, en el gingival y el periodontal lateral, mientras que en los queratoquistes es en las capas suprabasales. Además el porcentaje de positividad es moderado en los últimos mientras que en el resto es bajo. Estos resultados están en concordancia a los obtenidos por otros investigadores. Así se han detectado mayoritariamente en la capa suprabasal del queratoquiste (94,4 células/mm), y en las capas basales del quiste dentígero (5,1 células/mm) y del radicular (11,0 células/mm) (Li y cols. 1994). En relación a los queratoquistes odontogénicos, no se han encontrado diferencias en la expresión del PCNA entre los que están asociados al síndrome del carcinoma de células basales nevoide y los que no (Lo Muzio y cols. 1999).

La negatividad para el PCNA en la capa basal de los queratoquistes, y la alta positividad en las capas suprabasales ha llamado siempre la atención a los investigadores. Se ha considerado que esta lesión tiene un comportamiento biológico más próximo a un proceso neoplásico que a un quiste propiamente dicho, y se ha llegado a establecer un paralelismo con el patrón para el PCNA de las lesiones precancerosas de la cavidad bucal, donde existe un aumento de los núcleos positivos en todas las capas del epitelio con respecto al epitelio normal (Tsuji y cols. 1992). Además se ha encontrado en los queratoquistes una mayor positividad para los receptores del factor de crecimiento epidérmico, localizado en capas suprabasales, que en los dentígeros y los radiculares, donde la positividad es en todas las capas epiteliales (Shrestha y cols. 1992), y un aumento de la proteína p53, implicada en la proliferación, diferenciación celular y apoptosis, y del Ki-67 (Slootweg 1995), sugiriendo todo ello una alteración del control del ciclo celular con un aumento en la proliferación celular que podría explicar el comportamiento biológico de los queratoquistes (Piattelli y cols. 2001).

Nosotros hemos observado que las zonas donde se ha perdido la arquitectura típica del queratoquiste debido a la inflamación no se ha perdido el patrón típico para el PCNA, lo cual coincide con un estudio reciente donde además encuentran un aumento del PCNA estadísticamente significativo en el revestimiento epitelial con inflamación en la pared fibroconectiva (De Paula y cols. 2000).

El diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de quistes odontogénicos se realiza con los datos clínicos, radiológicos e histopatológicos, aunque en ciertas ocasiones resulta difícil tipificarlos. Así se ha estimado que el 8,5% de los quistes dentígeros y el 0,9% de los radiculares son en realidad queratoquistes odontogénicos (Payne 1972). Nosotros creemos que el uso del PCNA puede ayudar a detectar estos casos, pues como ya se ha visto por otros trabajos y el nuestro, el queratoquiste muestra una mayor positividad del PCNA exclusivamente en los estratos suprabasales, a diferencia de los otros quistes odontogénicos.

Ya hemos señalado que los quistes odontogénicos glandulares suelen alcanzar un gran tamaño, indicativo de su agresividad para con los tejidos vecinos, que los casos recidivados corresponden a un 21%, y que se ha discutido su posible relación con el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado (Koppang y cols. 1998). Nosotros hemos encontrado un grado de positividad para el PCNA moderado, localizado en todas las capas celulares, claramente mayor que el de los quistes radiculares y dentígeros lo cual parece estar acorde con el comportamiento biológico de esta entidad.

No hemos hallado en la literatura otros trabajos que estudien este antígeno en el quiste odontogénico glandular, aunque sí el Ki-67, que a diferencia de nuestro estudio con PCNA encuentran una positividad menor que para los quistes dentígeros (Tosios y cols. 2000). Estos autores encuentran una positividad en todas las capas celulares para la bcl-2, proteína inhibidora de la apoptosis, y en los quistes dentígeros solo la encuentran en la capa basal, como ocurre normalmente en las capas basales de epitelios adultos normales, por lo que sugieren que el comportamiento biológico de este quiste no está asociado a la proliferación celular, sino a una alteración de la muerte celular del epitelio de revestimiento. Sin embargo esta inhibición de la apoptosis en todas las capas celulares está más acorde con la positividad en todas las capas celulares del PCNA de nuestro estudio que con los resultados obtenidos mediante el Ki-67 por Tosios y cols. (2000).

El componente epitelial del fibroma odontogénico y del mixoma odontogénico muestran una ausencia de núcleos positivos para el PCNA, como es de esperar teniendo en cuenta la apariencia inactiva de las islas epiteliales de estas lesiones. En el caso de los islotes epiteliales ameloblásticos del fibroodontoma ameloblástico hemos

encontrado muy pocas células positivas. El índice de positividad para el fibrosarcoma ameloblástico, ha sido descrito por Huguet y cols. (2001), siendo muy bajo para el componente epitelial, mientras que el mesenquimal tiene un alto grado, lo que demuestra el mayor potencial de proliferación de las células histológicamente malignas.

Hay autores que han encontrado en el fibroodontoma ameloblástico un mayor número de células positivas en el componente mesenquimal (7%) que en el epitelial (2%), teniendo en cuenta el porcentaje de células positivas entre todas las células contadas, lo que demuestra que el componente mesenquimal del tumor tiene mayor capacidad proliferativa que el epitelial (Sekine y cols. 1996). Por otro lado se ha visto que los fibromas ameloblásticos y los odontoameloblastomas tienen aunque pocas, más células positivas para el PCNA que los fibroodontomas ameloblásticos y los tumores odontogénicos adenomatoides (Yamamoto y cols. 1995). A la vista de estos resultados se puede afirmar que los tumores odontogénicos mixtos tienen un crecimiento lento.

En el caso de los ameloblastomas de nuestro estudio, las células positivas para el PCNA en los patrones foliculares y acantomatoso se dispusieron principalmente en la periferia, con algunas células en el interior de los islotes, y en los patrones plexiformes tanto en el centro como en las partes periféricas, tal y como se ha descrito anteriormente (Kim y Yook 1994). Estos autores no encontraron diferencias significativas entre la actividad proliferativa estudiada con el PCNA de los diferentes tipos histológicos de ameloblastomas convencionales, y en los casos de ameloblastomas unicísticos, el epitelio con transformación ameloblástica mostró una mayor positividad que el no proliferado y el proliferativo sin transformaciones, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que los autores sugieren que la reactividad para el PCNA podría ser independiente de la diferenciación citológica. Por el contrario, nosotros sí hemos encontrado una gran diferencia entre el epitelio de revestimiento quístico sin transformación ameloblástatomosa, y el que sí la presenta, tal y como ha sido también comunicado por otros autores (Li y cols. 1995).

Se ha encontrado, por demás, que el ameloblastoma folicular tiene un mayor índice de PCNA que el ameloblastoma plexiforme (Li y cols. 1995; Funaoka y cols. 1996), al igual que con el antígeno Ki-67 (Ong'uti y cols. 1997). Aunque la mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que no existe una correlación entre el patrón

histológico del ameloblastoma y el comportamiento biológico, hay autores que han encontrado un mayor índice de recidiva en el ameloblastoma folicular con respecto al plexiforme (Ueno y cols. 1989), lo cual estaría en concordancia con las diferencias de índices de PCNA encontradas por los anteriores autores. Otras aportaciones como el estudio de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico apoyan indirectamente estas afirmaciones, pues se ha visto que aunque no guarda relación con los patrones de tinción del PCNA, la expresión es mayor en las células reticulares del ameloblastoma folicular que en las del ameloblastoma plexiforme (Ueno y cols. 1994).

Recientemente se ha publicado un trabajo sobre la expresión del Ki-67 en el que no encuentran diferencias entre el ameloblastoma unicístico y el quiste dentígero con ameloblastoma, de lo que deducen que el comportamiento biológico sería el mismo (Piattelli y cols. 2002). Nosotros tampoco hemos observado diferencias entre nuestros ameloblastomas unicísticos y los ameloblastomas sobre quistes odontogénicos.

La utilización del Ki-67 en muestras frescas congeladas ha sido defendida frente al uso del PCNA en muestras incluidas en parafina debido a que la fijación de estas últimas en formol reduce el número y la intensidad de las células positivas (MacCormick y Hall 1992), lo que ha permitido una mayor correlación entre el Ki-67 de tejidos frescos y los distintos patrones histológicos del ameloblastoma (Ong'uti y cols. 1997). Estos últimos autores encontraron un mayor índice de positividad en los estratos escamosos, hallazgo que reforzaron en un estudio posterior en donde las queratinas 6 y 16, las cuales están asociadas a una proliferación florida, tenían una fuerte expresión en los estratos escamosos, sugiriendo los autores que estas zonas podrían ser las de mayor crecimiento del tumor, por lo que se podría pensar que los ameloblastomas acantomatosos son tumores más agresivos (Ong'uti y cols. 1999). En contraste con estas afirmaciones, hay autores que no han encontrado inmunoreactividad para el PCNA en ameloblastomas acantomatosos (Takahashi y cols. 1998), y otros investigadores, al igual que nosotros, que sí han encontrado altos índices de PCNA en este tipo de ameloblastoma, aunque en los estratos escamosos pocas o ninguna célula positiva, de lo cual deducen que estos estratos corresponden a zonas más maduras sin actividad proliferativa (Kim y Yook 1994; Piattelli y cols. 1998).

Otros investigadores han encontrado que el ameloblastoma de células basales es el que muestra un mayor índice de PCNA y Ki-67, lo cual es lógico, pues las células basales son las más inmaduras del ameloblastoma, y por lo tanto las de mayor actividad proliferativa (Sandra y cols. 2001). Estos mismos autores encuentran una gran correlación entre los valores para el PCNA y los del Ki-67, viendo además el índice de positividad aumenta con la edad, algo que ya vieron Funaoka y cols. (1996), lo que está en concordancia con la menor recurrencia encontrada en pacientes jóvenes (Ueno y cols. 1989).

En el ameloblastoma recurrente hemos encontrado una alta positividad, así como en el carcinoma ameloblástico, tal y como ya se ha descrito anteriormente, habiéndose propuesto el uso del PCNA como predictor del comportamiento biológico de los ameloblastomas (Piattelli y cols. 1998), algo con lo que estamos totalmente de acuerdo.

Se ha sugerido el uso del PCNA para detectar la posibilidad de transformación maligna en los casos de ameloblastomas recurrentes, habiéndose publicado un caso de ameloblastoma benigno en el que la segunda recurrencia mostró un carcinoma ameloblástico, llegando el paciente a fallecer por invasión craneal, y en el que el estudio del PCNA reveló un aumento de su porcentaje de positividad entre la lesión primaria y la maligna (Hatakeyama y cols. 1999). Nuestro caso de carcinoma ameloblástico es prácticamente idéntico ya que vimos como se trataba de un paciente mayor de 50 años, con una localización del tumor en el maxilar superior y con una evolución hacia la malignidad a través de varias recurrencias e infausto curso por invasión intracraneal. El estudio del PCNA en la lesión maligna ha mostrado un grado alto, lo que de nuevo confirma la utilidad del uso de este antígeno.

Un estudio sobre el número de células apoptóticas en los ameloblástomas ha mostrado que estas son más evidentes en los benignos que en los malignos, y que el ameloblastoma de células granulosas es el que tiene un menor índice de Ki-67, pero el que mayor número de reacciones de apoptosis presenta, por lo que se ha sugerido que la proliferación celular es inversamente proporcional a la apoptosis en los ameloblastomas, y directamente proporcional a la expresión de las proteínas p53 y bcl-2, de lo que se deduce que estas últimas reflejan más la actividad proliferativa que la muerte celular (Kumamoto 1997). Más recientemente y siguiendo esta línea, se han detectado algunos

factores relacionados con el ciclo celular (proteínas p16, 21 y 27), los cuales han puesto una vez más de manifiesto en los ameloblastomas las diferencias que existen entre las células periféricas y las centrales, sobretudo las escamosas y granulosas, proponiendo algunos de ellos como marcadores de la proliferación celular, al estar en concordancia con el Ki-67, aunque con una expresión inmunohistoquímica menor que este último (Kumamoto y cols. 2001).

Vemos pues como en los últimos años ha habido una tendencia a clarificar el papel que tiene la muerte celular apoptótica en la oncogénesis y la citodiferenciación del epitelio odontogénico, intentándose identificar los factores relacionados con el ciclo celular y la apoptosis. Hasta el momento su aplicación clínica es más limitada, no desempeñando la mayor parte un papel importante en el diagnóstico y la determinación del pronóstico como lo hacen los ampliamente conocidos marcadores de proliferación celular PCNA o Ki-67.

Al tumor odontogénico escamoso se le considera como una lesión benigna, localmente invasora, que raramente recurre (Pullon 1975). Nuestra positividad en grado bajo, de las células más periféricas de los islotes, parece corresponderse con su comportamiento biológico. Así pues encontramos lógico que se considere por la mayor parte de los investigadores que estas lesiones se puedan tratar generalmente mediante enucleación, excepto en las de mayor tamaño (López-Arranz y cols. 1995).

La positividad moderada que ha mostrado el quiste odontogénico calcificante para el PCNA es semejante a las descritas para las variantes quísticas proliferativas y ameloblastomatosas (Takata y cols. 1998). Estos autores han encontrado que la variante quística no proliferativa tiene un grado bajo, mientras que la forma maligna lo tiene alto y sus resultados han servido para Toida (2000) ponga en entredicho el concepto de esta lesión definido por la Organización Mundial de la Salud (Kramer y cols. 1993) para la cual el quiste odontogénico calcificante es de naturaleza neoplásica, lo cual según Toida es posible en la forma quística proliferativa, teniendo la forma no proliferativa un patrón de crecimiento similar a la de un quiste odontogénico, algo con lo que estamos totalmente de acuerdo. Resultados análogos se han encontrado mediante el Ki-67 (Yoshida y cols. 2001).

6.-CONCLUSIONES

6.-CONCLUSIONES.

- 1.- En nuestra casuística las lesiones periapicales aumentan con la edad de los pacientes, y tienen una mayor incidencia en el sexo masculino, con una localización preferente en la zona posterior del maxilar superior. Los quistes odontogénicos lo hacen en el cuerpo mandibular, sobretodo en la cuarta y quinta décadas de la vida.
- 2.- La enfermedad periodontal crónica del adulto no influye en la proliferación del epitelio en las lesiones periapicales.
- 3.- En los restos epiteliales de Malassez hemos encontrado células claras y por consiguiente no podrán ser excluidos en la histogénesis de los quistes periodontales laterales y odontogénicos glandulares.
- 4.- En los quistes dentígeros, radiculares y residuales la frecuencia de los hallazgos anatomopatológicos (hemosiderina, cristales de colesterol, calcificación distrófica, etc.) se incrementa con la edad de los pacientes.
- 5.- La metaplasia mucosa guarda relación con la inflamación crónica y con procesos hemorrágicos previos.
- 6.- En la génesis de los cuerpos hialinos encontramos un papel preponderante de las hemorragias previas por la presencia de cristales de hemosiderina en las lesiones. Además estas estructuras han mostrado una coincidencia con las calcificaciones intraepiteliales.
- 7.- Hemos podido demostrar que las neoplasias epiteliales periféricas (ameloblastoma periférico, tumor odontogénico escamoso y tumor odontogénico epitelial calcificante) se han originado de los estratos basales del epitelio gingival masticatorio, lo que se deduce incuestionablemente de la observación morfológica.

8.- Es bien conocido que los quistes dentígeros, radicales y queratoquistes muestran positividad para el EMA y el CEA. Hemos encontrado además positividad de estos antígenos en el quiste gingival, periodontal lateral y glandular.

9.- Las inmunotinciones para los antígenos de membrana epitelial y carcinoembrionario son de una inestimable ayuda en el diagnóstico diferencial de las proliferaciones ameloblásticas por su negatividad, frente a la hiperplasia de crestas epiteliales por su positividad, inversamente a lo que ocurre con la calretinina, que es negativa en los epitelios quísticos odontogénicos y positiva en las transformaciones ameloblásticas y en los ameloblastomas.

10.- Los restos quiescentes de Malassez y de la lámina dentaria son EMA y CEA negativos.

11.- El EMA y el CEA son negativos en los tumores odontogénicos que tienen epitelio de aspecto ameloblástico (excepto en las situaciones de acantomatosis y quistificación, donde se expresan en los estratos más superficiales), y positivos en todos los demás.

12.- La expresión de PCNA tiene un bajo grado en los quistes odontogénicos, pero precisamente en los de mayor agresividad, el queratoquiste y el glandular, es considerablemente más alto.

13.- Cuando en el epitelio de revestimiento intracavitario de un quiste odontogénico se produce una transformación ameloblástica, en esta se incrementa significativamente el PCNA, por lo cual es útil para la detección precoz de la misma.

14.- El porcentaje de células PCNA positivas es un útil predictor del comportamiento biológico de los tumores odontogénicos, y especialmente porque nos anticipa su transformación maligna.

7.-BIBLIOGRAFÍA

7.-BIBLIOGRAFIA.

- Ackermann G, Altini M, Shear M.** The unicystic ameloblastoma: a clinico pathological study of 57 cases. *J Oral Pathol* 1988; 17: 541-6.
- Ackermann G, Cohen MA, Altini M.** The paradental cyst: a clinicopathologic study of 50 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 308-12.
- Adamo AK, Boguslaw B, Coomaraswamy MA, Simos C.** Clear cell odontogénic carcinoma of the mandible: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 121-6.
- Adelsperger J, Campbell JH, Coates DB, Summerlin DJ, Tomich CE.** Early soft tissue pathosis associated with impacted third molars without pericoronal radiolucency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 402-6.
- Ai-Ru L, Jian S.** Calcifying epithelial odontogenic tumors: a clinicopathologic study of nine cases. *J Oral Pathol* 1982; 11: 399-406.
- Aisenberg MS, Aisenberg AD.** A new concept in pocket formation. *Oral Surg* 1948; 1:1047.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD.** El ciclo de la división celular. En: *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega, 1996: 926-33.
- Allison RT.** Hyalin material bounding dystrophic calcification in the epithelial lining of odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1977; 6: 113-21.
- Altini M, Coleman H, Doglioni C, Favia G, Maiorano E.** Calretinin expression in ameloblastomas. *Histopathology* 2000; 37: 27-32.
- Altini M, Shear M.** The lateral periodontal cyst: an update. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 245-50.
- Altini M, Thompson SH, Lownie JF, Berezowski BB.** Ameloblastic sarcoma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 789-94.
- Baden E, Doyle JL, Petriella V.** Malignant transformation of peripheral ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 214-9.
- Bando Y, Nagayama M.** Odontogenic cyst induction by periapical infection in rats. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 323-6.
- Bang G, Koppang HS, Hansen LS, Gilhuus-Moe O.** Clear cell odontogenic carcinoma: report of three cases with pulmonary and lymph node metastasis. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 113-8.
- Baroni C, Farnetti M, Stea S, Rimondini L.** Ameloblastic fibroma and impacted mandibular first molar. *Oral Surg* 1992; 73: 548-9.
- Barreto DC, Chimenos E.** Nuevas consideraciones en el diagnóstico del queratoquiste odontogénico. *Medicina Oral* 2001; 6: 350-7.
- Bascones A, Llanes F.** Patología quística de los maxilares. En: *Medicina Bucal*. Madrid: Ediciones Avances, 1996; 2: 501-18.
- Basu MK, Matthews JB, Sear AJ, Browne RM.** Calcifying epithelial odontogenic tumor: a case showing features of malignancy. *J Oral Pathol* 1984; 13: 310-9.
- Becker J, Schuppan D, Philipsen HP, Reichart PA.** Ectomesenchyme of ameloblastic fibroma reveals a characteristic of extracellular matrix proteins. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 156-9.

- Beckley ML, Farhood V, Helfend LK, Alijanian A.** Desmoplastic Ameloblastoma of the mandible: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 194-8.
- Benn A, Altini M.** Dentigerous cysts of inflammatory origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 203-9.
- Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ.** Ligamento periodontal. En: Atlas en color y texto de anatomía oral, histología y embriología. Madrid: Mosby/Doyma Libros, 1995: 178.
- Berkovitz BKB, Whatling R, Barrett AW, Omar SS.** The structure of bovine periodontal ligament with special reference to the epithelial cell rests. *J Periodontol* 1997; 68: 905-13.
- Berrazueta M.** Análisis de lesiones periapicales radiolúcidas. *Rev Esp Endod* 1988, 6: 87-94.
- Bhaskar SN.** Periapical lesions, types, incidence and clinical features. *Oral Surg* 1966; 21: 657-71.
- Bhatt V, Monaghan A, Brown AMS, Rippin JW.** Does the glandular odontogenic cyst require aggressive management?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 92: 249-51.
- Binnie WH.** Periodontal cysts and epulides. *Periodontology* 2000 1999; 21: 16-32.
- Birek C, Heersche JNM, Brunette DM.** Secretion of a bone-resorbing factor by epithelial cells cultured from porcine rests of Malassez. *J Periodon Res* 1983; 18: 75-81.
- Block RM, Bushell A, Rodrigues H, Langeland K.** A histologic, histobacteriologic, and radiographic study of periapical endodontic surgical specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 656-78.
- Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H.** Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerasa delta. *Nature* 1987; 326: 515-20. Comentado en: *Oral Oncol* 1999; 35: 180-6.
- Bregni RC, Taylor AM, García AM.** Ameloblastic fibrosarcoma of the mandible: report of two cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 316-20.
- Brice GL, Sampson WJ, Sims MR.** An ultrastructural evaluation of the relationship between epithelial rests of Malassez and orthodontic root resorption and repair in man. *Aust Orthod J* 1991; 12: 90-4.
- Browne RM.** Metaplasia and degeneration in odontogenic cysts in man. *J Oral Pathol* 1972; 1: 145-58.
- Browne RM, Matthews JB.** Intra-epithelial hyaline bodies in odontogenic cysts: an immunoperoxidase study. *J Oral Pathol* 1985; 14: 422-8.
- Buckley FM, Huntley P, Speight PM.** A lateral periodontal cyst in association with a follicular cyst. *Br Dent J* 1989; 167: 26-8.
- Buchner A.** Peripheral odontogenic fibroma. *J Cranio Max Fac Surg* 1989; 17: 134-8.
- Buchner A.** The central (intraosseous) calcifying odontogenic cyst: an analysis of 215 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 330-9.
- Buchner A, Hansen LS.** The histomorphologic spectrum of the gingival cyst in the adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48:532-9.
- Buchner A, Merrell PW, Hansen LS, Leider AS.** Peripheral (extraosseous) calcifying odontogenic cyst: a review of 45 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 65-70.
- Buchner A, Sciubba J.** Peripheral epithelial odontogenic tumors: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 688-97.
- Califano L, Maremonti P, Boscanio A, De Rosa G, Giardino C.** Peripheral ameloblastoma: report of a case with malignant aspect. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 240-2.

- Carr RF, Carlton DM Jr, Marks RB.** Squamous odontogenic tumor: report of case. *J Oral Surg* 1981; 39: 297-8.
- Carranza FA, Bernard GW.** The tooth-supporting structures. In Newman MG, Takei HH, Carranza FA (editors). *Carranza's clinical periodontology*. Philadelphia: WB Saunders Company 2002: 39.
- Carvalhais JN, Aguiar MCF, Araújo VC, Gomez RS.** p53 and MDM2 expression in odontogenic cyst and tumours. *Oral Dis* 1999; 5: 218-22.
- Cataldo E, Berkman MD.** Cyst of the oral mucosa in new borns. *Am J Dis Child* 1968; 116: 44.
- Cawson R A, Everson JW.** Cysts and cysts-like lesions of the jaws. En: *Oral pathology and diagnosis, colour atlas with integrated text*. Londres: William Heinemann Medical Book, 1987: 5.9-5.11.
- Celenligil-Nazliel H, Ayhan A, Uzun H, Ruacan S.** The effect of age on proliferating cell nuclear antigen expression in oral gingival epithelium of healthy and inflamed human gingiva. *J Periodontol* 2000; 71: 1567-74.
- Cheng YL, Wright JM, Walstad WR, Finn MD.** Calcifying epithelial odontogenic tumor showing microscopic features of potential malignant behavior. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 287-95.
- Coleman H, Altini M, Ali H, Doglioni C, Favia G, Maiorano E.** Use of calretinin in the differential diagnosis of unicystic ameloblastomas. *Histopathology* 2001; 38: 312-7.
- Colmenero C, Patron M, Colmenero B.** Odontogenic ghost cell tumours. The neoplastic form of calcifying odontogenic cyst. *J Cranio-Max Fac Surg* 1990; 18: 215-8.
- Cordell J, Richardson TC, Pulford KAF, Ghosh AK, Gatter KC, Heyderman E, Mason DY.** Production of monoclonal antibodies against human epithelial membrane for use in diagnostic immunocytochemistry. *Br J Cancer* 1985; 52: 347-54.
- Corio RL, Goldblatt LI, Edwards PA.** Ameloblastic carcinoma: a clinicopathologic study and assessment of eight cases. *Oral Surg* 1987; 64: 570-6.
- Courtney RM, Kerr DA.** The odontogenic adenomatoid tumor. *Oral Surg* 1975; 39: 424-35.
- Crowley TE, Kaugers GE, Gunsolley JC.** Odontogenic keratocyst: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 22-6.
- Cuestas-Carnero R, Bachur RO, Gendelman H.** Odontogenic myxoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 705-9.
- Cusack JW.** En: Baden E. Terminology of the ameloblastoma: history and current usage. *Oral Surg* 1965; 23: 40-3.
- Cutress TW.** Histopathology of periodontal disease in sheep. *J Periodont* 1976; 47,643-50.
- Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA.** Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cyst in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 276-80.
- David R, Buchner A.** Calcifying odontogenic cyst with intracellular amyloid-like material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 41: 758-64.
- Dayan D, Buchner A, Garlick J.** Touton-like giant cells in periapical granulomas. *J Endod* 1989; 15:210-11.
- De Nittis AS, Stambaugh MD, Looby C.** Ameloblastic fibrosarcoma of the maxilla: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 672-5.

- De Paula AMB, Carvalhais JN, Domingues MG, Barreto DC, Barreto DC, Mesquita RA.** Cell proliferation markers in the odontogenic keratocysts: effect of inflammation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 477-82.
- Deporter DA, Brown DY.** Fine structural observations on the mechanism of loss of attachment during experimental periodontal disease in rats. *J Periodont Res* 1980; 15:304-13.
- Douglas CWI, Craig GT.** Quantitation of lactoferrin in odontogenic cysts fluids. *J Clin Pathol* 1989; 42: 180-3.
- El-Labban NG.** Cementum-like material in a case of Pindborg tumor. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 166-9.
- El-Labban NG, Lee KW, Kramer IRH, Harris M.** The nature of the amyloid-like material in a calcifying epithelial odontogenic tumour: an ultrastructural study. *J Oral Pathol* 1983; 12: 366-74.
- Elzay RP.** Primary intraosseous carcinoma of the jaws. *Oral Surg* 1982; 54: 299-303.
- Eversole LR, Belton CM, Hansen LS.** Clear cell odontogenic tumor: histochemical and ultrastructural features. *J Oral Pathol* 1985; 14: 603-14.
- Eversole LR, Tomich CE, Cherric HM.** Histogenesis of odontogenic tumors. *Oral Surg* 1971; 32: 569-81.
- Fantasia JE.** Lateral periodontal cyst. An analysis of 46 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 237-43.
- Ferraris ME, Campos A.** Embriología dentaria (odontogénesis). En: *Histología y Embriología bucodental*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 1999: 61-84.
- Filipowicz FJ, Page DG.** The lateral periodontal cyst and isolated periodontal defects. *J Periodontol* 1982; 53: 145- 51.
- Folpe AL, Tsue T, Rogerson L, Weymuller E, Oda D, True LD.** Odontogenic ghost cell carcinoma: a case report with immunohistochemical and ultrastructural characterization. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 185-9.
- Fowler CB, Brannon RB.** The paradental cyst: a clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 243-8.
- Franklin CD, Pindborg JJ.** The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review and analysis of 113 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 753-65.
- Funaoka K, Arisue M, Kobayashi I, Iizuka T, Kohgo T, Amemiya A, Totsuka Y.** Immunohistochemical detection of Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in 23 cases of ameloblastoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996; 32: 328-32.
- Gao Z, Flaitz CM, Mackenzie IC.** Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res* 1996; 75: 1658-63.
- Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR, Korszun AK, Williams DM, Cruchley AT.** Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cyst. *J Oral Pathol* 1988; 17: 84-90.
- García-Pola MJ, Bagan JV.** Estudio epidemiológico de los quistes inflamatorios periapicales. *Av Odontoestomatol* 1991; 7:357-66.
- Gadner AF.** A survey of odontogenic cyst and their relationship to squamous cell carcinoma. *Can Dent Assoc J* 1975; 41: 161-7.

- Gardner DG.** The peripheral odontogenic fibroma: an attempt at clarification. *Oral Surg* 1982; 54: 40-8.
- Gardner DG.** The mixed odontogenic tumors. *Oral Surg* 1984; 58: 166-8.
- Gardner DG, Corio RL.** Plexiform unicystic ameloblastoma: a variant of ameloblastoma with a low recurrence after enucleation. *Cancer* 1984; 53: 1730-5.
- Gardner DG.** Critique of the 1995 review by Reichart et al. of the biological profile of 3677 ameloblastomas. *Oral Oncol* 1999; 35: 443-9.
- Gardner DG, Kessler HP, Morency R, Schaffner DL.** The glandular odontogenic cysts: an apparent entity. *J Oral Pathol* 1988; 17: 359-66.
- Gascon FJ, Peydro A, Fons A, Ortenbach J.** Tumores mixtos de origen dental: odontomas. *Rev Iberoameric Cirug Oral Maxilofac* 1987; 24: 1-9.
- Gay Escoda C.** Quistes de la región oral y maxilofacial. *Tiempos Médicos*, 1989; 398: 42-56.
- Girod SC, Gerlach KL, Krueger G.** Cyst associated with longstanding impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 110-2.
- Giunta JL.** Gingival cysts in the adult. *J Periodontol* 2002; 73: 827-31.
- Goldenberg DA, Sharkey RM, Primus FJ.** Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. *Cancer* 1978; 42: 1546-53.
- Greer RO, Johnson M.** Botryoid odontogenic cyst: clinicopathologic analysis of ten cases with three recurrences. *J Oral Maxilofac Surg* 1988; 46: 574-9.
- Gunhan O, Celasun B, Can C, Finci R.** The nature of ghost cells in calcifying odontogenic cysts: an immunohistochemical study. *Ann Dent* 1993; 52: 30-3.
- Gunhan O, Erseven G, Ruacan S.** Odontogenic tumours: a series of 409 cases. *Aust Dent J* 1990; 35: 518-22.
- Gunhan O, Evren G, Demiriz M, Can C, Celasun B, Finci R.** Expression of S-100 protein, epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein in normal salivary glands and primary salivary gland tumors. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992; 34: 240-8.
- Gupta DS, Gupta MK.** Odontoameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 146-8.
- Guven O, Keskin A, Akal UK.** The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29: 131-5.
- Haghighat K, Kalmar JR, Mariotti AJ.** Squamous odontogenic tumor: diagnosis and management. *J Periodontol* 2002; 73: 653-6.
- Hall PA, Levison DA, Woods AL.** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990; 162: 285-94.
- Hamamoto Y, Hamamoto N, Nakajima T, Ozawa H.** Morphological changes of epithelial rests of Malassez in rat molars induced by local administration of N-methylnitrosourea. *Arch of Oral Biol* 1998; 43: 899-906.
- Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H (a).** Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1989; 34: 179-85.

- Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H (b).** Ultrastructural and histochemical study on the morphogenesis of epithelial rests of Malassez. *Arch Histol Cytol* 1989; 52: 61-71.
- Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H (c).** Histological changes in periodontal tissues of rat molars following perforation of the pulp and its floor. *Shika Kiso Igakkai Zasshi* 1989; 31: 627-37.
- Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H, Uchida T.** Production of amelogenin by enamel epithelium of Hertwig's root sheath. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 703-9.
- Hamamoto Y, Suzuki I, Nakajima T, Ozawa H.** Immunocytochemical localization of laminin in the epithelial rests of Malassez of immature rat molars. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 623-6.
- Handlers JP, Abrams AM, Melrose RJ, Danforth R.** Central odontogenic fibroma: clinicopathologic features of 19 casos and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 46-54.
- Hansen LS, Eversole LR, Green TL, Powell NB.** Clear cell odontogenic tumor- a new histologic variant with aggressive potential. *Hed Neck Surg* 1985; 8: 115-23.
- Harrington GW, Steiner DR, Ammons WF.** The periodontal-endodontic controversy. *Periodontology* 2000 2002; 30: 123-30.
- Hartman KS.** Granular-cell ameloblastoma. *Oral Surg* 1974; 38: 241-53.
- Hassain MB, Ghosh L, Das AK, Waterhouse JP.** Immunohistochemistry and fluorescent microscopic study of histogenesis of salivary mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 291-8.
- Hatakeyama S, Satoh M, Nakamura Y, Miyate H, Kudo K.** An autopsy case of malignant ameloblastoma in the maxilla: a case study. *Oral Med Pathol* 1999; 4: 39-43.
- Heikinheimo K, Begue-Kirn C, Ritvos O, Tuuri T, Ruch JV.** Activin and bone morphogenetic protein (BMP) signalling during tooth development. *Eur J Oral Sci* 1998; 106 (suppl 1): 167-73.
- Heikinheimo K, Happonen RP, Forssell K, Kuusilehto A, Virtanen I.** A botryoid odontogenic cyst with multiple recurrences. In *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 10-3.
- Hernandez G, Cohn C, García A, Martínez-Lara S, Llanes F, Montalvo JJ.** Mixoma de los maxilares. A proposito de tres casos. *Med Oral* 2001; 6: 106-13.
- Heyderman E, Strudley I, Powell G, Richardson TC, Cordell JL, Mason DY.** A new monoclonal antibody to epithelial membrane antigen (EMA)-E29: a comparison of its immunocytochemical reactivity with polyclonal anti-EMA antibodies and with another monoclonal antibody, HMFG-2. *Br J Cancer* 1985; 52: 355-61.
- Hicks MJ, Flaitz CM, Wong ME, Mc Daniel RK.** Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. *Hed Neck* 1994; 16: 272-7.
- Hietanen J, Lukinmaa PL, Ahonen P, Krees R, Calonius PE.** Peripheral squamous odontogenic tumour. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 362-5.
- High AS, Hirschmann PN.** Age changes in radicular cysts. *J Oral Pathol* 1986; 15: 524-528.
- Hirshberg A, Kaplan I, Buchner A.** Calcifying odontogenic cyst associated with odontoma: a possible separate entity (odontocalcifying odontogenic cyst). *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 555-8.
- Hisatomi M, Asaumi J, Konouchi H, Honda Y, Wakasa T, Kishi K.** A case of complex odontoma associated with an impacted lower deciduous second molar and analysis of the 107 odontomas. *Oral Dis* 2002; 8: 100-5.
- Holmlund A, Anneroth G, Lundquist G, Nordenram A.** Ameloblastomas originating from odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 318-21.

- Hong SP, Ellis GL, Hartman KS.** Calcifying odontogenic cyst. A review of 92 cases with reevaluation of their nature as cysts or neoplasms, the nature of ghost cells, and subclassification. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 56-64.
- Horch HH.** Quistes maxilares de origen inflamatorio. En: *Cirugía Odonto-estomatológica*. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona: Salvat, 1992: 285-90.
- Hormia M, Ylipaavalniemi P, Nagle RB, Virtanen I.** Expression of citokeratins in odontogenic jaw cyst: monoclonal antibodies reveal distinct variations between different cyst types. *J Oral Pathol* 1987; 17: 338-346.
- Howell RE, Handlers JP, Aberle AM, Abrams AM, Melrose RJ.** CEA immunoreactivity in odontogenic tumors and keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 576-80.
- Huguet P, Castellví J, Ávila M, Alejo M, Autonell F, Basas C, Bescos MS.** Fibrosarcoma ameloblástico: presentación de un caso. Valoración inmunohistoquímica y revisión de la literatura. *Medicina Oral* 2001; 6: 173-9.
- Hunter N, Nicholls B, Srivastava M, Chapple CC, Zoellner HF, Gibbins JR.** Reactive pocket epithelium in untreated chronic periodontal disease: possible derivation from developmental remnants of the organ and root sheath. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 178-86.
- Hutt PH.** Ameloblastic fibro-odontoma. *Oral Maxillofac Surg* 1982; 40:45-8.
- Ibrahim SO, Lillehaug JR, Johannsessen AC, Liavaag PG, Nielsen R, Vasstrand EN.** Expression of biomarkers (p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, c-erbB-2/neu and the proliferative cell nuclear antigen) in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1999; 35: 302-13.
- Ide F, Kusama K, Tanaka A, Sakashita H (a).** Letter to the editor: peripheral ameloblastoma is not a hamartoma but rather more of a neoplasm. *Oral Oncol* 2002; 38: 318-20.
- Ide F, Shimoyana T, Horie N.** Letter to the editor: peripheral ameloblastic fibroma. *Oral Oncol* 2000; 36: 308.
- Ide F, Shimoyana T, Horie N (b).** Pheripheral odontogenic keratocysts: a report of 2 cases. *J Periodontol* 2002; 73: 1079-81.
- Iezzi G, Rubini C, Fioroni M, Piattelli A.** Clear cell odontogenic carcinoma. Case report. *Oral Oncol* 2002; 38: 209-13.
- Ikemura K, Horie A, Tashiro H, Nandate M.** Simultaneous occurrence of calcifying odontogenic cyst and its malignant transformation. *Cancer* 1985; 56: 2861-4.
- Johnson LM, Sapp JP, Mc Intire DN.** Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 987-90.
- De Juana A, Aguirre JM, Martinez-Conde R, Zorrilla A, Rivera J M.** Características clinicopatológicas de los quistes dentígeros inflamados. *Med Oral* 1998; 3: 263-70.
- Junquera LM, López-Arranz JS, Albertos JM, Vicente JC.** Tumores odontogénicos: clasificación, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Oral* 1997; 2: 94-101.
- Junquera LM, Lombardía E, Albertos JM, Floriano P, López-Arranz JS.** Tumor odontogénico epitelial calcificante (Tumor de Pindborg). *Arch Odontoestomatol* 1995; 11: 28-34.
- Kakarantza-Angeopoulou E, Nicolatou O.** Odontogenic keratocysts: clinicopathologic study of 87 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 593-9.

- Kameyama Y, Takehana S, Mizohata M.** A clinicopathologic study of ameloblastomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 706-12.
- Kawana T, Yamamoto H.** A pathological and histochemical study of capsules of impacted teeth with special reference to keratin immunohistochemistry in the lining epithelium. *Nichidai Koko Kagaku* 1990; 16: 311-23.
- Kim J, Lee EH, Yook JI, Han JY, Yoon JH, Ellis GL.** Odontogenic ghost cell carcinoma: a case report with reference to the relation between apoptosis and ghost cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 630-5.
- Kim J, Yook JI.** Immunohistochemical study on proliferation cell nuclear antigen expression in ameloblastomas. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30: 126-31.
- Kizil Z, Energin K.** An evaluation of radiographic and histopathological findings in periapical lesions. *J Marmar Univ Dent Fac* 1990; 1: 16-23. Comentado en: *Av Odontoestomatol* 1997; 13: 37-56.
- Kollar EJ.** Odontogenesis: a retrospective. *Eur J Oral Sci* 1998; 106 (suppl 1): 2-6.
- Koppang HS, Johannessen S, Haugen LK, Haanæs HR, Solheim T, Donath K.** Glandular odontogenic cyst (sialo-odontogenic cyst): report of two cases and literature review of 45 previously reported cases. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 455-62.
- Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M.** The World Health Organization histological typing of odontogenic tumors. Introducing the second edition. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 3: 169-71.
- Krecicki T, Jelen M, Zalesska-Krecicka M, Rak J, Szkudlarek T, Jelen-Krzyszewska J.** Epidermal growth factor receptor (EGFR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 antigen in laryngeal epithelial lesions. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1999; 35: 180-6.
- Krolls SO, Pindborg JJ.** Calcifying epithelial odontogenic tumor. A survey of 23 cases and discussion of histomorphologic variations. *Arch Pathol* 1974; 98: 206-10.
- Kumamoto H.** Detection of apoptosis- related factors and apoptotic cells in ameloblastomas: analysis by immunohistochemistry and in situ DNA nick endlabelling method. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 419-25.
- Kumamoto H, Kimi K, Ooya K.** Detection of cell cycle-related factors in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 309-15.
- Kusama K, Miyake M, Moro I.** Peripheral ameloblastic fibroma of the mandible: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 399-401.
- Kvinnslund IH, Tadokoro O, Heyeraas KJ, Kozawa Y, Vandevska-Radunovic V.** Neuroendocrine cells in Malassez epithelium and gingiva of the cat. *Acta Odontol Scand* 2000; 58: 107-12.
- La Briola DJ, Steiner M, Bernstein ML.** Odontoameloblastoma. *J Oral Surg* 1980; 38:139-43.
- Laba E, Dumitrescu G, Ardleanu C, Gogalniceanu D, Laba CD.** Calcifying odontogenic cyst: report of two cases and review of literature. *Rom J Morphol Embryol* 1997; 43: 205-12.
- Lambrichts I, Creemers J, Van Steenberghe D.** Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans. A light and electron microscope study. *J Anat* 1993; 182 (2 Pt): 153-62.
- Leider AS, Eversole LR, Barkin ME.** Cystic ameloblastoma. A clinicopathologic analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 624-30.
- Li TJ, Browne RM, Matthews JB.** Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 184-9.

- Li TJ, Browne RM, Matthews JB.** Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in unicystic ameloblastoma. *Histopathology* 1995; 26: 219-28.
- Lin LM, Wang SL, Wang CW, Chang KM, Leung C.** Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. *Int Endodon J* 1996; 29: 179-84.
- Limeback H, Brunette DM.** Latent collagenase is produced in vitro by epithelial cells derived from the rests of Malassez. *J Dent Res* 1981; 60:345.
- Lindskog S, Blomlöf L, Hammarström L.** Evidence for a role of odontogenic epithelium in maintaining the periodontal space. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 371-3.
- Llanes F, Calatrava L.** Problemática actual de los mixomas localizados en región maxilofacial. *Rev Iberoamer Cirug Oral y Maxilof* 1982; 4: 159-64.
- Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, De Rosa G.** Expressions of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res* 1999; 78: 1345-53.
- Lopes MA, Alves FA, Levy BA, Almeida Op, Kowalski LP.** Intraoral salivary duct carcinoma: case report with immunohistochemical observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 689-92.
- López-Arranz JS, Junquera LM, Albertos JM, Villarreal P, López-Arranz E.** Tumor odontogénico escamoso. Análisis de 35 casos. *Rev Europ Odontoestomatol* 1995; 3: 164-8.
- Lu Y, Mock D, Takata T, Jordan RCK.** Odontogenic ghost cell carcinoma: report of four cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 323-9.
- Lucas RB.** Neoplasia in the odontogenic cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 7: 1227-35. Comentado en: *J Oral Surg* 1977; 35: 370-4.
- Lukic A, Arsenijevic N, Vujanic G, Ramic Z.** Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions. *J Endod* 1990; 16: 119-22.
- Lukinmaa PL, Leppäniemi A, Hietanen J, Allemanni G, Zardi L.** Features of odontogenesis and expression of cytokeratins and tenascin-C in three cases of extraosseous and intraosseous calcifying odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 265-72.
- Macluskey M, Ogden GR, Green M, Chisholm DM, Schor SL, Schor AM.** The association between epithelial proliferation and disease progression in the oral mucosa. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1999; 35: 409-14.
- MacNeil RL, Somerman MJ.** Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol* 2000 1999; 19: 8-20.
- Magán R.** Estudio clínico-patológico en la periodontitis del adulto. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense, 1999: 210.
- Main DGM.** Epithelial jaw cysts: 10 years of the WHO classification. *J Oral Pathol* 1985; 14: 1-7.
- Makowski GL, McGuff S, Van Sickels JE.** Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 76-80.
- Martínez-González JM, Cordente P, Furió V, Gómez R, Donado M.** Consideraciones anatomo-patológicas sobre los sacos pericoronarios de los terceros molares inferiores. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2000; 22: 14-9.

- Martínez-Lara I, González MA, Ruiz I, Bravo M, Ramos MC, Sánchez E, Ceballos A.** Expresión de PCNA en el carcinoma epidermoide de la cavidad bucal oral y orofaringe. Relación con parámetros epidemiológicos, clínicos e histológicos. *Avances Odontoestomatol* 1998; 14: 627-33.
- Matsumoto Y, Mizoue K, Seto K.** Atypical plexiform ameloblastoma with dentinoid: adenoid ameloblastoma with dentinoid. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 251-4.
- Matthews JB, Mason GI, Browne RM.** Epithelial cell markers and proliferating cells in odontogenic jaw cysts. *J Pathol* 1988; 156: 283-90.
- Maxymiw WG, Wood RE.** Carcinoma arising in a dentigerous cyst: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 639-643.
- McGowan RH, Browne RM.** The calcifying odontogenic cyst: a problem of preoperative diagnosis. *Br J Oral Surg* 1982; 20: 203-12.
- Meara JG, Pilch BZ, Shah SS, Cunningham MJ.** Cytokeratin expression in the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 862-5.
- Mehlisch DR, Dahlin DC, Masson JK.** Ameloblastoma: a clinicopathologic report. *J Oral Surg* 1972; 30: 9-22.
- Milles M, Doyle JL, Mesa M, Raz S.** Clear cell odontogenic carcinoma with lymph node metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 82-9.
- Minderjahn A.** Incidence and clinical differentiation of odontogenic tumours. *J Maxillofac Surg* 1979; 7: 142-50.
- Mirchandani R, Sciubba JJ, Mir R.** Granular cell lesions of the jaws and oral cavity: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 1248-55.
- Miyauchi M, Sato S, Kitagawa S, Hiraoka M, Kudo Y, Ogawa I, Zhao M, Takata T.** Cytokine expression in rat molar gingival periodontal tissues after topical application of lipopolysaccharide. *Histochem Cell Biol* 2001; 116: 57-62.
- Monteil RA, Terestri P.** Squamous odontogenic tumor related to an unerupted lower canine. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 888-95.
- Morgan P, Johnson NW.** Histological, histochemical and ultrastructural studies on the nature of hyalin bodies in odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1974; 3: 127-47.
- Mori M, Yamada K, Kasai T, Yamada T, Shimokawa H, Sasaki S.** Immunohistochemical expression of amelogenins in odontogenic epithelial tumours and cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418: 319-25.
- Moskow BS, Baden E.** The peripheral ameloblastoma of the gingiva. Case report and literature review. *J Periodontol* 1982; 53: 736-42.
- Mosqueda A, Irigoyen ME, Díaz MA, Torres MA.** Quistes odontogénicos. Análisis de 856 casos. *Medicina Oral* 2002; 7: 89-96.
- Muller S, Parker D, Kapadia S, Budwick S, Barnes L.** Ameloblastic fibrosarcoma of the jaws. *Oral Surg* 1995; 79: 469-77.
- Müller H, Slootweg PJ.** The ameloblastoma: The controversial approach to therapy. *J Maxillofac Surg* 1985; 13: 79-84.
- Nagao T, Nakajima T, Fukushima M.** Calcifying odontogenic cyst: a survey of 23 cases in the Japanese literature. *J Maxillofac Surg* 1983; 11: 174-9.

- Nair PNR.** Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J Endodon* 1987; 13: 29-39.
- Nair PNR, Pajarola G, Luder H.** Ciliated epithelium-lined radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 485-93.
- Nair PNR, Pajarola G, Schroeder HE.** Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 93-102.
- Nair PNR, Schroeder HE.** Epithelial attachment at diseased human tooth-apex. *J Periodont Res* 1985; 20: 293-300.
- Nastri AL, Wiesenfeld D, Radden BG.** Maxillary ameloblastoma: a retrospective study of 13 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 28-32.
- Nauta JM, Panders AK, Schoots CJ, Vermey A.** Peripheral ameloblastoma: a case report and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 40-4.
- Nip LH, Uitto VJ, Golub LM.** Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodont Res* 1993; 28: 379-85.
- Nobuhara WK, del Rio CE.** Incidence of periradicular pathoses in endodontic treatment failures. *J Endod* 1993; 19: 315-8.
- Nordlund L, Hormia M, Saxén L, Thesleff I.** Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia. *J Periodont Res* 1991; 26: 333-8.
- Nxumalo TN, Shear M.** The gingival cyst of adults. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 309-13.
- Odukoya O.** Odontogenic tumors: analysis of 289 Nigerian cases. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 454-7.
- Oikawa S, Nakazato H, Kosaki G.** Primary structure of human carcinoembryonic antigen (CEA) deduced from cDNA sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142: 511-8. Comentado en: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 576-80.
- Ong'uti MN, Cruchley AT, Howells GL.** Ki-67 antigen in ameloblastoma: correlacion with clinical and histological parameters in 54 cases from Kenya. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 376-9.
- Ong'uti MN, Howells GL, Williams DM.** An immunohistochemical study of keratin expression in ameloblastoma from a Kenyan population. *Oral Dis* 1999; 5: 111-6.
- Orsini G, Fiorini M, Rubini C, Piattelli A.** Peripheral calcifying odontogenic cyst. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 83-6.
- Page CP, Kemmerer WT, Haff RC, Mazzaferri EL.** Thyroid carcinoma arising in thyroglossal ducts. *Ann Surg* 1974; 180: 799-803. Comentado en: *J Oral Surg* 1977; 35: 370-4.
- Partridge M, Towers JF.** The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumor-like characteristics and behavior. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 271-9.
- Patron M, Colmenero C, Larrauri J.** Glandular odontogenic cyst: a clinicopathological analasys of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 71-4.
- Pavelic B, Levanat S, Crnic I, Kobler P, Anic I, Manojlovic S, Sutalo J.** PTCH gene altered in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 569-76.
- Payne TF.** An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic Keratocyst. *Oral Surg* 1972; 33: 538-46.

- Peltola J, Magnullon B, Happonen RP.** Odontogenic myxoma: a radiographic study of 21 tumors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 298-302.
- Peters BH, Peters JM, Kuhn C, Zoller J, Franke WW.** Maintenance of cell-type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context: cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Malassez of the periodontal ligament. *Differentiation* 1995; 59: 113-26.
- Phelan JA, Kritchman D, Fusco-Ramer M.** Recurrent botryoid odontogenic cysts (lateral periodontal cyst). *Oral Surg* 1988; 66: 345-8.
- Philippou S, Rühl GH, Mandelartz E.** Scanning electron microscopic studies and x-ray microanalysis of hyaline bodies in odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 447-52.
- Philipsen HP, Reichart PA.** Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 317-25.
- Philipsen HP, Reichart PA.** Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 253-8.
- Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H, Takata T, Kudo Y.** Peripheral ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncol* 2001; 37:17-27.
- Philipsen HP, Reichart PA, Zhang KH, Nikai H.** Adenomatoid odontogenic tumor: biologic profile based on 499 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 149-58.
- Philipsen HS, Samman N, Ormiston IW, Wu PC, Reichert PA.** Variants of the adenomatoid odontogenic tumor with a note on tumor origin. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 348-52.
- Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C.** Expression of proliferating cell nuclear antigen in ameloblastomas and odontogenic cysts. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1998; 34: 408-12.
- Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C.** p53 protein expression in odontogenic cysts. *J Endodon* 2001; 27: 459-61.
- Piattelli A, Iezzi G, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C.** Ki-67 expression in dentigerous cysts, unicystic ameloblastomas, and ameloblastomas arising from dental cysts. *J Endodon* 2002; 28: 55-8.
- Piattelli A, Tripsi P.** Morphodifferentiation and histodifferentiation of the dental hard tissues in compound odontoma: a study of undemineralized material. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 340-2.
- Piloni MJ, Paparella ML, Keszler A.** Quiste odontogénico glandular. Estudio retrospectivo clínico-radiográfico e histológico. *Medicina Oral* 2000; 5: 159-64.
- Pindborg JJ.** Quistes y tumores de los maxilares. Conferencia del II Congreso Europeo de Medicina Oral. Granada, 1994.
- Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H.** Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. Ginebra, WHO, 1971. Comentado en: *Medicina Oral* 1997; 2: 94-101.
- Pripatnanont P, Meghji S.** Immunocytochemical localization of osteolytic cytokines in ameloblastomas. *J Dent Res* 1995; 74: 579 (abstract 1431).
- Pullon PA, Shafer WG, Elzay RP, Kerr PA, Corio RL.** Squamous odontogenic tumor: report of six cases of a previously undescribed lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 40: 616-30.
- Ramer M, Montazen A, Lane SL, Lumerman H.** Glandular odontogenic cyst. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 54-7.
- Rapidis AD, Angelopoulos AP, Skouteris CA.** Mural (intracystic) ameloblastoma. *Int J Oral Surg* 1982; 11: 166-74.

- Rausmusson LG, Magnusson BC, Borrmann H.** The lateral periodontal cysts: an histopathological and radiographic study of 32 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991; 29: 54-7.
- Reeve CM, Wentz FM.** The prevalence, morphology and distribution of epithelial rest in the human periodontal ligament. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15: 785-93.
- Regezi JA, Kerr DA, Courtney RM.** Odontogenic tumors: analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 1978; 36: 771-8.
- Regezi JA, Sciubba JJ.** Cysts of the Oral Region. En: *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 288-322.
- Reichart PA, Philipsen HP.** Squamous odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 226-8.
- Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S.** Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 86-99.
- Robinson L, Martinez MG.** Unicystic ameloblastoma: a prognostically distinct entity. *Cancer* 1977; 40: 2278-85.
- Rosenstein T, Pogrel A, Smith RA, Regezi JA.** Cystic ameloblastoma. Behaviour and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1311-6.
- Rushton MA.** Hyaline bodies in the epithelium of dental cysts. *Proc Roy Soc Med* 1955; 48:407-9. Comentado en: *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 447-52.
- Sadeghi EM, Weldon LL, Kwon PH, Sampson E.** Mucoepidermoid odontogenic cyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 142-3.
- Saku T, Okabe H, Shimokawa H.** Immunohistochemical demonstration of enamel proteins in odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 113-9.
- Saku T, Shibata Y, Koyama Z, Cheng J, Okabe H, Yen Y.** Lectin histochemistry of cystic jaw lesions: an aid for differential diagnosis between cystic ameloblastoma and odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 108-13.
- Sanchís JM, Peñarrocha M, Guarinos J, Marco DM.** Lesiones periapicales crónicas de origen inflamatorio: granuloma y/o quiste radicular. *Av Odontostomatol* 1997; 13: 37-56.
- Sandra F, Mitsuyasu T, Nakamura N, Shiratsuchi Y, Ohishi M.** Immunohistochemical evaluation of PCNA and Ki-67 in ameloblastoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 2001; 37: 193-8.
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP.** Tumores odontogénicos. En: *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. Madrid: Harcourt Brace, 1998; 128-34.
- Sapp JP, Gardner DG.** An ultrastructural study of the calcifications in calcifying odontogenic cyst and odontomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 754-66.
- Scharfetter K, Balz-Herrman C, Lagrange W, Koberg W, Mittermayer CH.** Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. *J Cran-Max-Fac Surg* 1989; 17: 226-33.
- Schmidt-Westhausen A, Philipsen HP, Reichart PA.** Clear cell calcifying epithelial odontogenic tumor. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 47-9.
- Schneider LC.** Incidence of epithelial atypia in radicular cyst: a preliminary investigation. *J Oral Surg* 1977; 35: 370-4.
- Schortinghuis J, Hille JJ, Singh S.** Intraoral myxoid nerve sheath tumour. *Oral Disease* 2001; 7: 196-9.

- Sciubba JJ, Fantasia JE, Kahn LB.** Odontogenic cysts. En: Atlas of tumor pathology: Tumors and cysts of the jaw. Maryland: Armed Forces Institute of Pathology, 2001; 35.
- Sculean A, Berakdar M, Pahl S, Windisch P, Brex M, Reich E, Donos N.** Patterns of cytokeratin expression in monkey and human periodontium following regenerative and conventional periodontal surgery. J Periodont Res 2001; 36: 260-8.
- Sedano HO, Pindborg JJ.** Ghost cell epithelium in odontoma. J Oral Pathol 1975; 4: 27-30.
- Segura JJ, Jiménez A, Jiménez Planas A, Ábalos C, Llamas R.** Histopatología de la reparación apical y periapical. Quintessence Esp 1996; 9: 367-75.
- Sekine J, Kitamura A, Ueno K, Sano K, Inokuchi T, Takahashi H, Okabe H.** Cell kinetics in mandibular ameloblastic fibro-odontoma evaluated by bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry: case report. Br J Oral Maxillofac Surg 1996; 34: 450-3.
- Semba I, Kitano M, Mimura T, Sonoda S, Miyawaki A.** Glandular odontogenic cyst: analysis of cytokeratin expression and clinicopathological features. J Oral Pathol Med 1994; 23: 377-82.
- Seward MH.** Eruption cyst: an analysis of its clinical features. J Oral Surg 1973; 31:31-5.
- Shear M.** Cysts of the jaws: recent advances. J Oral Pathol 1985; 14: 43-59.
- Shear M.** Developmental odontogenic cysts: an update. J Oral Pathol Med 1994; 23: 1-11.
- Shear M, Pindborg JJ.** Microscopic features of the lateral periodontal cyst. Scand J Dent Res 1975; 83: 103-10.
- Shinoda T, Iwata H, Nakamura A, Ohkubo T, Yoshimi N, Sugie S.** Cytologic appearance of carcinoma (malignant ameloblastoma and fibrosarcoma) of the maxilla. A case report. Acta Cytol 1992; 36:132-6.
- Shivn MKK, Kenny MK, Wood RD.** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is required for DNA excision repair. Cell 1992; 69: 1-20. Comentado en: Oral Oncol, Eur J Cancer 1996; 32B: 328-32.
- Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H, Takagi H, Mori M.** Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. J Oral Pathol Med 1992; 21: 314-7.
- Shteyer A, Lustmann J, Lewin-Epstein J.** The mural ameloblastoma: review of the literature. J Oral Surg 1978; 36: 866-72.
- Siar CH, Ng KH.** Clinicopathological study of peripheral odontogenic fibromas (Who-tipe) in Malaysians (1967-95). Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38: 19-22.
- Simon JHS.** Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. J Endod 1980; 6: 845-8.
- Simon JHS, Jensen JL.** Squamous odontogenic tumor-like proliferations in periapical cyst. J Endod 1985; 11: 446-8.
- Sittel C, Ruiz S, Volling P, Kvasnicka HM, Jungehülsing M, Eckel HE.** Prognostic significance of Ki-67 (MIB1), PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. Oral Oncol, Eur J Cancer 1999; 35: 583-9.
- Slabbert H, Shear M, Altini M.** Vacuolated cells and mucous metaplasia in the epithelia linings of radicular and residual cysts. J Oral Pathol Med 1995; 24: 309-12.
- Slootweg PJ.** Epithelio-mesenchymal morphology in ameloblastic fibro-odontoma: a light and electron microscopic study. J Oral Pathol 1980; 9: 29-40.

- Slootweg PJ.** An analysis of the interrelationship of the mixed odontogenic tumors: ameloblastic fibroma, ameloblastic fibroodontoma, and the odontoma. *Oral Surg* 1981; 51: 266-76.
- Slootweg PJ.** Bone and cementum as stromal features in Pindborg tumor. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 93-5.
- Slootweg PJ.** p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 393-7.
- Smith G, Smith AJ, Browne RM.** Histochemical studies on glycosaminoglycans of odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1988; 17: 55-9.
- Smulson MH, Hagen JC, Ellenz SJ.** Patología pulpoperiapical y consideraciones inmunológicas. En: *Weine FS. Tratamiento endodóncico*. Madrid: Harcourt Brace, 1997: 165-201.
- Spatafore CM, Griffin JA, Keyes GG, Wearden S, Skidmore AE.** Periapical biopsy report: an analysis over a 10-year period. *J Endod* 1990; 16: 239-41.
- Spouge JD.** Odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 24: 392-403.
- Spouge JD.** A new look at the rests of Malassez. A review of their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. *J Periodontol* 1980; 51: 437-44.
- Spouge JD.** The rest of Malassez and chronic marginal periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 340-7.
- Stanley HR, Alattar M, Collett WK.** Pathological sequelae of "neglected" impacted third molars. *J Oral Pathol* 1988; 17: 113-7.
- Stanley HR, Diehl DL.** Ameloblastoma potential of follicular cyst. *Oral Surg* 1965; 20: 260-8.
- Stanley HR, Krogh H.** Age changes in the epithelial components of the follicles (dental sac) associated with impacted third molars. *Oral Surg* 1965; 19: 128-39.
- Stashenko P, Wang CY, Tani-Ishii N, Yu SM.** Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 494-502.
- Struthers P, Shear M.** Root resorption by ameloblastomas and cysts of the jaws. *Int J Oral Surg* 1976; 5: 128-32.
- Summers L.** The incidence of epithelium in periapical granulomas and the mechanism of cavitation in apical dental cysts in man. *Arch Oral Biol* 1974; 19: 1170-80.
- Takahashi H, Fujita S, Yamabe S, Moriishi T, Okabe H, Tajima Y.** Comparison of proliferating cell nuclear antigen expression in odontogenic keratocyst and ameloblastoma: an immunohistochemical study. *Anal Cell Pathol* 1998; 16: 185-92.
- Takata T, Lu Y, Ogawa I.** Proliferative activity of calcifying odontogenic cysts as evaluated by proliferating cell nuclear antigen labeling index. *Pathol Int* 1998; 48: 877-81.
- Takata T, Miyauchi M, Ogawa I, Ito H, Kobayashi J, Nikai H.** Reactive change in proliferative activity of the junctional epithelium after topical application of lipopolysaccharide. *J Periodontol* 1997; 68: 531-5.
- Takeda Y, Kikuchi H, Suzuki A.** Hyaline bodies in ameloblastoma: histological and ultrastructural observations. *J Oral Pathol* 1985; 14: 639-43.
- Takeda Y, Kuroda M, Suzuki A.** Melanocytes in odontoameloblastoma. A case report. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 465-8.

- Takeda Y, Suzuki A, Yamamoto H.** Histopathologic study of epithelial components in the connective tissue wall of unilocular type of calcifying odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 108-13.
- Tatemoto Y, Kumasa S, Watanabe Y, Mori M (a).** Epithelial membrane antigen as a marker of human salivary gland acinar and ductal cell function. *Acta Histochem* 1987; 82: 219-26.
- Tatemoto Y, Saka M, Tanimura T, Mori M, Gifu DMS (b).** Immunohistochemical observations on binding of monoclonal antibody to epithelial membrane antigen in epithelial tumors of the oral cavity and skin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 721-6.
- Tatemoto Y, Yamamoto N, Onojima M, Okada Y, Mori M.** Ameloblastic fibroma: growth potentiality of odontogenic epithelium and coexpression of intermediate filament proteins in fibromatous cells. *J Oral Pathol* 1988; 17: 168-74.
- Ten Cate AR.** The histochemical demonstration of specific oxidative enzymes and glycogen in the epithelial cell rests of Malassez. *Arch Oral Biol* 1965; 10: 207-12.
- Ten Cate AR.** Development of the tooth and its supporting tissues. En: *Oral Histology. Development, structure, and function*. St. Louis: Mosby, 1994: 58-80.
- Ten Cate AR.** The role of epithelium in the development, structure and function of the tissues of tooth support. *Oral Dis* 1996; 2: 55-62.
- Ten Cate AR.** Development of the tooth and its supporting tissues. En: *Oral histology: development, structure, and function*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998; 97-9.
- Thesleff I.** Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodont Res* 1987; 22: 419-21.
- Thoma KH, Goldman HM.** Odontogenic tumors: classification based in observations of epithelial, mesenchymal and mixed varieties. *Am J Pathol* 1946; 22: 433-6.
- Thomas HF, Kollar EJ.** Differentiation of odontoblasts in grafted recombination of murine epithelial root sheath and dental mesenchyme. *Arch Oral Biol* 1989; 34: 27-35.
- Timosca GC, Cotutiu C, Gaurilita L.** Transformation maligne des kystes odontogenes. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995; 96 (2): 88-95.
- Toida M.** Proliferative activity and subtyping of calcifying odontogenic cyst. *Pathol Int* 2000; 50: 81-3.
- Torres-Lagares D, García-Calderón M, Romero-Ruiz MM, Infante-Cossío P, Gutiérrez-Pérez JL.** Tumores odontogénicos: revisión bibliográfica y fundamentos de clasificación. *Arch Odontoestomatol* 2001; 17: 175-83.
- Tosios KI, Kakarantza-Angelopoulou E, Kapranos N.** Immunohistochemical study of bcl-2 protein, ki-67 antigen and p53 protein in epithelium of glandular odontogenic cysts and dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 139-44.
- Trodahl JN.** Ameloblastic fibroma: a survey of cases from the Armed Forces Institute of Pathology. *Oral Surg* 1972; 33: 547-58.
- Tsuji T, Sasaki K, Kimura Y, Yamada K, Mori M, Shinozaki F.** Measurement of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and its clinical application in oral cancers. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 369-72.
- Tucker AS, Sharpe PT.** Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. *J Dent Res* 1999; 78: 826-34.
- Ueno S, Miyagawa T, Kaji R, Mushimoto K, Shirasu R.** Immunohistochemical investigation of epidermal growth factor receptor expression in ameloblastomas. *J Pathol* 1994; 173: 33-8.

- Ueno S, Mushimoto K, Shirasu R.** Prognostic evaluation of ameloblastoma based on histologic and radiographic typing. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 11-15.
- Van Wyk CW, van de Vyver PC.** Ameloblastic fibroma with dentinoid formation immature dentinoma. A microscopic and ultrastructural study of the epithelial connective tissue interface. *J Oral Pathol* 1983; 12: 37-46.
- Vedtofte P, Holmstrup, Dabelsteen E.** Human odontogenic keratocyst transplant in nude mice. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 306-14.
- Vedtofte P, Praetorius F.** The inflammatory paradental cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 182-8.
- Vuhahula E, Nikai H, Ijuhin N, Ogawa I, Takata T, Koseki T, Tanimoto K.** Jaw cysts with orthokeratinization: analysis of 12 cases. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 35-40.
- Waldron CA, Koh ML.** Central mucoepidermoid carcinoma of the jaws: report of four cases with analysis of the literature and discussion of the relationship to mucoepidermoid, sialodontogenic, and glandular odontogenic cysts. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 871-7.
- Waldron CA, Small IA, Silverman H.** Clear cell ameloblastoma- an odontogenic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 707-17.
- Wallace JA, Vergona K.** Epithelial rests' function in replantation: is splinting necessary in replantation?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 644-9.
- Wesselink PR, Beerten W.** The prevalence and distribution of rests of Malassez in the mouse molar and their possible in repair and maintenance of the periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 399-403.
- Williams TP.** Management of ameloblastoma: a changing perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1064-70.
- Woodnutt DA, Byers MR.** Morphological variation in the tyrosine receptor kinase A-immunoreactive periodontal ligament epithelium of developing and mature rats. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 163-71.
- Wright JM.** The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg* 1981; 51: 609-18.
- Wright JM Jr.** Squamous odontogenic tumor-like proliferations in odontogenic cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 47: 354-8.
- Wright BA, Bhardwaj AK, Murphy D.** Recurrent calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 579-83.
- Wu PC, Chan KW.** A survey of tumours of the jawbones in Hong Kong Chinese: 1963-1982. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 92-102.
- Wysocki GP, Brannon RB, Gardner DG, Sapp.** Histogenesis of the lateral periodontal cyst and the gingival cyst of the adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50: 327-34.
- Yamaguchi A.** Hyaline bodies of odontogenic cysts: histological, histochemical and electronmicroscopical studies. *J Oral Pathol* 1980; 9: 221-34.
- Yamamoto K, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Osaki T.** An immunohistochemical study of odontogenic mixed tumours. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31: 122-8.
- Yamanaka T, Sakamoto A, Tanaka Y, Zhang Y, Hayashido Y, Toratani S, Akagawa Y, Okamoto T.** Isolation and serum-free culture of epithelial cells derived from epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000; 36: 548-53.

-Yanagawa T, Hayashi Y, Nishida T. Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) on tissue sections from squamous cell head and neck cancer and plasma CEA levels of the patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 296-306. Comentado en: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 576-80.

-Yoshida M, Kumamoto H, Ooya K, Mayanagi H. Histopathological and immunohistochemical analysis of calcifying odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 582-8.

-Yusuf H. The significance of the presence of foreign material periapically as a cause of failure of root treatment. *Oral Surg* 1982; 54: 566-74.

-Zachariades N, Papanicolaou S, Triantafylou D. Odontogenic keratocyst: review of the literature and report of sixteen cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 177-82.

-Zallen RD, Preskar MH, Mc Clary SA. Ameloblastic fibroma. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 513-7